Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Reaktionen der Mittelohrschleimhaut auf einen Kunststoff aus der Reihe der Composites

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARLHEINZ SIEGLOCH
aus Stuttgart

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Reaktionen der Mittelohrschleimhaut auf einen Kunststoff aus der Reihe der Composites

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARLHEINZ SIEGLOCH
aus Stuttgart

1983

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. K. Jahnke
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. G. Schmalz

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Herrn Professor Dr. Jahnke danke ich für die Überlassung der Dissertationsarbeit.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Katzke für die Durchführung der Operationen.

Herrn Dr. Galic, Frau Reichenbächer-Lux und Herrn Balke danke ich für Rat und Hilfe bei der histologischen Technik und der Anfertigung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543928_0115

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG S. 1

1. Kunststoffe: Physikalisch-chemische Eigenschaften und Syntheseverfahren S. 1
2. Stabilität und Gewebeverträglichkeit S. 3
3. Bisherige Erfahrungen mit Kunststoffen S. 6
   3.1. Polyäthylen S. 6
   3.2. Polytetrafluoräthylen (Teflon) S. 7
   3.3. Silikon S. 8
   3.4. Supramid S. 10
   3.5. Proplast S. 10
   3.6. Plastipore S. 15
4. Composites S. 21
   4.1. Chemische Zusammensetzung S. 22
   4.2. Verwendung der Composites S. 23
   4.3. Gewebeverträglichkeit der Composites S. 24
   4.4. Gewebeverträglichkeit von Composite-verwandten Stoffen S. 28

II. TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN S. 32

1. Fragestellung S. 32
2. Estilux S. 32
3. Technische Durchführung S. 33
   3.1. Verfahren S. 33
   3.2. Narkosetechnik S. 33
   3.3. Operationstechnik S. 34
   3.4. Implantationsstellen des Composites S. 34
   3.5. Histologische Technik S. 35

III. ERGEBNISSE S. 39

1. Makroskopische Beurteilung der Composite-knochen-Verbindung S. 39
2. Histologie S. 39
   2.1. Präparat 1 S. 39
   2.2. Präparat 2 S. 40
   2.3. Präparat 3 S. 41
   2.4. Präparat 4 S. 42
   2.5. Abbildungen 4 S. 45

IV. DISKUSSION S. 59

1. Reparationsprozesse in der Mittelohrschleimhaut S. 59

2. Diskussion der Literatur und Vergleich mit den eigenen Ergebnissen S. 61

2.1. Literatur über Kunststoff im Mittelohr S. 61

2.2. Literatur über Comppoites S. 62

2.3. Vergleiche mit unseren Ergebnissen S. 63

V. ZUSAMMENFASSUNG S. 66

VI. TABELLEN S. 67

VII. LITERATUR S. 70

I. EINLEITUNG

1. Kunststoffe: Physikalisch-chemische Eigenschaften und Syntheseverfahren

Als Kunststoffe bezeichnet man synthetisch hergestellte hochmolekulare Stoffe organischer Grundlage. Obwohl einige schon seit fast 100 Jahren bekannt sind, wurde ihr Strukturprinzip erst in den Zwanzigerjahren von STAUDINGER aufgeklärt, der auch den Ausdruck "Makromolekül" prägte (1922). Darunter versteht man Moleküle, deren Molekulargewicht mehr als 10000 D beträgt, die also aus mindestens 1500 Atomen aufgebaut sind. Sie bestehen aus kleinen Molekülen (z.B. Äthylen), die fortlaufend miteinander verknüpft sind. Abhängig von der Zahl der Bindungsstellen im Ausgangsmolekül (Monomer) und vom Syntheseverfahren entstehen eindimensionale oder mehrdimensionalvernetzte Makromoleküle.

Eindimensional verknüpfte, fadenförmige Moleküle liegen auf Grund von innermolekularen Kräften als Knäuel vor. Innerhalb der Knäuel gibt es Zonen kristalliner und Zonen amorpher Struktur. Der "Kristallisationsgrad" bestimmt die Gestalt und die mechanischen Eigenschaften der Substanzen. Stoffe mit niedrigem Kristallisationsgrad sind weich und kautschukartig, Kunststoffe mit hoher Kristallisation sind reißfest, aber auch spröde. Man kann Kunststoffe auch festigen, indem man anorganische Stoffe mit stark polarer Oberfläche zwischen die amorphen Bereiche einbringt, so daß die polaren Gruppen der Makromoleküle mit diesen in Wechselwirkung treten können.

UNIV. LEIPZIG MSL.

Darauf beruht die verfestigende Wirkung aktiver Füllstoffe (BAYER, 1959).

Weil in einem Molekül gleichzeitig amorphe und kristalline Bezirke vorkommen, haben makromolekulare Stoffe keine festen Umwandlungspunkte, sondern nur Schmelz- und Einfrierbereiche. Charakteristisch für einen Kunststoff ist auch seine Zersetzungstemperatur, deren Höhe oft von Verunreinigungen (z.B. Sauerstoff, Oxidationsmittel) beeinflußt wird. Durch Zugabe von Inhibitoren, Antioxidantien usw. läßt sie sich dementsprechend erhöhen.

Bei Abkühlung erstarren Kunststoffe unterhalb eines gewissen Temperaturbereichs glasartig. Liegt diese "Glastemperatur" unterhalb der Raumtemperatur, so ist das Material bei Raumtemperatur zähelastisch und wird beim Erwärmen plastisch verformbar. Solche Kunststoffe nennt man "Thermoplaste". Sie sind meist schmelzbar, quellbar und bei nicht allzu hoher Molekülmasse mehr oder weniger gut löslich. Stark vernetzte Makromoleküle haben den Charakter von "Duroplasten". Ihre Glastemperatur liegt beträchtlich über der Raumtemperatur.

Sie sind härter und spröder und müssen direkt in der fertigen Form hergestellt und mechanisch bearbeitet werden (CHRISTEN, 1975). Die Syntheseverfahren zur Herstellung von Kunststoffen sind die Polykondensation, die Polymerisation und die Polyaddition. Die Polykondensation wird nach den Methoden der klassischen Chemie mittels polyfunktioneller Verbindungen durchgeführt. Auf diese Weise werden Polyamide, Polyester, Silicone, Polyterephthalat (Dacron) u.a. hergestellt. Sie hat den

Nachteil, daß nur Verbindungen mit einem Molekulargewicht von höchstens 2.000 bis 3.000 D erhalten werden. Die Synthese wird u.a. von SORENSEN (1965) beschrieben.

Die Polymerisation tritt hauptsächlich zwischen Olefinmolekülen ein und wird entweder durch Radikale (BARTLETT, 1955) oder durch Carbonium-Ionen (HAKAN, 1951, ausgelöst. Die Kettenreaktionen sind stark exotherm und führen zu sehr großen Molekülgebilden. Es entstehen Gemische der verschiedenen Polymerhomologen mit unregelmäßiger Anordnung der Substituenten an der Hauptkette. Infolgedessen sind lineare Hochpolymere, wie z.B. Polystyrol, Polymethacrylat und Polyvinylchlorid glasig amorph. Ein gezielter Aufbau von Polymeren ist mit Hilfe von Ziegler-Katalysatoren möglich. Ein Beispiel dafür ist das High-density-Polyäthylen (ZIEGLER, 1959). Durch Polyaddition nach BAYER (1947) werden Epoxidharze, die große Bedeutung als Klebstoffe (z.B. Araldit) besitzen, und Polyurethane gewonnen. Das Prinzip besteht darin, daß Polyalkohole mit Epoxidverbindungen bzw. Diisozyanaten gekoppelt werden.

2. Stabilität und Gewebeverträglichkeit

Die Implantierbarkeit von Fremdmaterial - also auch von Kunststoffen - ist nach HOMSY, et al. (1973) von 2 Bedingungen abhängig: von der Biofunktionalität, d.h. von der Funktionsfähigkeit des Implantates im Implantatlager und von der Biokompatibilität, d.h. von der Verträglichkeit, die sich in den Reaktionen des nahen und entfernten Gewebes manifestiert. Beide Kriterien können voneinander unabhängig sein, so muß z.B. ein

gut funktionierendes Implantat nicht unbedingt gewebeverträglich sein und umgekehrt.

Die Interaktion zwischen Implantat und Gewebe läuft vereinfacht nach folgendem Schema ab: 1. chirurgisches Durchtrennen des Gewebes beim Implantieren des Fremdmaterials, 2. Reparation des geschädigten Gewebes, 3. chemische Reaktion des Reparationsgewebes und der extrazellulären Flüssigkeit mit dem Implantat bzw. seiner Oberfläche. Wenn bei diesem "Angriff" genügend zytotoxische Zersetzungsprodukte frei werden, ist eine Schädigung des benachbarten, aber auch des entfernten Gewebes (durch Abtransport kleinster Partikel über Lymphe und Blut) möglich. Auch durch mechanischen Verschleiß von Implantaten können zytotoxische Produkte entstehen, wie bei Femurkopfprothesen aus einem Methyl-methacrylat-Polymer bekannt wurde (s. bei HOMSY et al., 1973).

HOMSY (1970) entwickelte einen In-vitro-Test zur Prüfung der Biokompatibilität von Kunststoffen. Er bestimmte die Konzentration von Zersetzungsprodukten nach 62-stündiger Inkubation in pseudoextrazellulärer Flüssigkeit (PECF)* bei 115° C durch Messung der freiwerdenden C-H-Bindungen mittels Infrarotspektrophotometrie. Ein Aliquot der PECF verwendete er anschließend zur Herstellung eines Nährmediums für eine Kultur aus Herzzellen einer neugeborenen Maus. Die zytologischen Effekte in der Zellkultur teilte er in 4 Grade ein und setzte sie in Beziehung zu der Konzentration der C-H-Bindungen in der PECF. Bei den getesteten Kunststoffen ergab sich eine Korrelation zwischen der Menge der Zersetzungsprodukte und der Zytotoxizität. Dieses "Screening"-Verfahren kann In-vivo-Tests

* Bestandteile der PECF: Na:145 mV/l; K:5 mV:l; Cl:118 mV/l; HCO:30 mV/l; HPO:2 mV/l

selbstverständlich nicht ersetzen, da am Ort der Implantation wesentlich komplexere Reaktionen stattfinden, die nicht alle voraussehbar sind.

Zur Implantation eignen sich nach HOMSY nur solche Kunststoffe, die gegen die zersetzenden Einflüsse des Körpermilieus resistent sind. Die Reaktionsfähigkeit von Kunststoffen hängt ab von der Zahl der reaktiven Gruppen, das sind vor allem freie Polymerkettenenden und Bindungen mit freien Elektronenpaaren (C-O-, C-N-, C-S-Bindungen). Um die Zahl der freien Kettenenden möglichst gering zu halten, sollen Kunststoffe mit hohem Molekulargewicht und enger Molekulargewichtsverteilung verwendet werden. Zusätze von Antioxidantien und Stabilisatoren, sowie Reste von Katalysatoren und Monomeren dürfen nur in geringsten Mengen vorhanden sein, denn diese Stoffe sind von niedrigem Molekulargewicht, hochaktiv und somit potentiell zytotoxisch.

Wenn Kunststoffe nicht schon fertig implantiert, sondern erst am Ort der Implantation aus ihren Monomeren polymerisiert werden, wie z.B. Gewebeklebstoffe, ist die Möglichkeit der Gewebeschädigung durch die Monomere und durch die bei der Polymerisation freiwerdende Wärme gegeben. Da das Kunststoffharz in der Regel gleich nach dem Auftragen polymerisiert (aushärtet), geht die Gefahr mehr von übrigen freien Monomeren aus (SZYSZKOWITZ, 1973). Deshalb ist von solchen Kunststoffen zu fordern, daß sie rasch und vollständig polymerisieren und die Reaktionswärme nicht zu groß ist.

3. Bisherige Erfahrungen mit Kunststoffen

WULLSTEIN setzte 1952 die ersten Columellae aus Acrylat-Kunststoff als Gehörknöchelchenersatz in menschliche Mittelohren ein. Diese Versuche gab er wegen der unbefriedigenden Gehörverbesserung und der hohen Abstoßungsrate der Prothesen wieder auf (WULLSTEIN, 1968). Seither wurden in der Mittelohrchirurgie eine Reihe von Kunststoffen für verschiedene Zwecke verwendet. Über Kunststoffe, die auch heute noch von Bedeutung sind, wird im folgenden berichtet.

3.1. Polyäthylen*

Polyäthylen wird durch radikalische Polymerisation von Äthylen gewonnen. Unterschiedliche Verfahren führen zu Polyäthylen von hoher oder niedriger Dichte. Polyäthylen von hoher Dichte (HDPe) hat eine Dichte von mehr als 0,954 g/cm^3 und eine Erweichungstemperatur von 130 - 135°C. Es ist elastisch, kochfest und sterilisierbar.

J.J. SHEA (1957) und Howard HOUSE (1960) implantierten Polyäthylenröhrchen als Steigbügelersatz bei Otosklerose. HARRISON und CHAMBAUGH (1959) und HAYDEN (1961) setzten Polyäthylenröhrchen zwischen Trommelfell und ovalem Fenster ein. Der Hörgewinn war nicht groß, und die Prothesen wurden häufig abgestoßen, vor allem dann, wenn sie in Kontakt mit dem Trommelfell kamen. Auch AUSTIN (1962), SHEEHY (1965) und SIEDENTOP (1966) berichteten über Implantationen und Polyäthylenprothesen. Die Abstoßungsraten lagen zwischen 21 und 40 %.

* Die technischen Angaben zu diesen und den unten besprochenen Kunststoffen wurden entnommen aus: SAECHTLING-ZEBROWSKI, Kunststoff-Taschenbuch, München (1977)

In der Mittelohrchirurgie wurde Polyäthylen außerdem zur Überbrückung von Defekten des langen Amboßschenkels, zur Stapeserhöhung und als Pauken- und Tubendrainageröhrchen verwendet. In der Orthopädie werden Hüftgelenkspfannen aus Polyäthylen eingesetzt.

3.2. Polytetrafluoräthylen (Teflon)

Teflon ist ein Polymerisationsprodukt aus Tetrafluoräthylen. Seine Schmelztemperatur ist 327°C., die Dichte liegt zwischen 2,15 und 2,20 g/cm^3. Von allen Kunststoffen ist Teflon der chemisch beständigste und physiologisch indifferenteste. Teflon-Prothesen (teilweise in Kombination mit rostfreiem Stahl) werden zur Überbrückung von Gehörknöchelchendefekten, so z.B. in der Stapeschirurgie verwendet. Es gibt auch Pauken- und Tuben-Drainageröhrchen aus diesem Material. Die 1962 von AUSTIN zum vollständigen Ersatz der Gehörknöchelchenketten eingesetzten schirmartigen Prothesen haben sich nicht bewährt, ebenfalls wegen der hohen Abstoßungsrate.

CAUSSE und CAUSSE faßten 1980 ihre Erfahrungen mit der Implantation von Teflon-Stempeln bei der Behandlung von Otosklerose-meist also bei erhaltenem Amboß - zusammen: von 19723 Interpositionen zwischen ovalem Fenster und einem erhaltenen Gehörknöchelchen mußten 224 revidiert werden. Die Gründe für die Mißerfolge waren Lageveränderungen der Prothesen, Osteolysen des Amboß, fibro-adhäsives Gewebe zwischen Amboß und Prothese, Retraktionen des Mittelohres durch Tubenfehlfunktion, sekundärer Verschluß des ovalen Fensters und Perilymphfisteln.

In der Herz- und Gefäßchirurgie werden Arterieneinsätze und Herzklappen aus Teflon eingesetzt.

3.3. Silikon

Silikone entstehen durch Polykondensation von organischen Siliciumverbindungen. Durch Variation der Ausgangsstoffe lassen sich Silikone mit unterschiedlichen Eigenschaften gewinnen. Je nach Vernetzungsgrad und Kettenlänge sind die Polymere flüssig bis harzartig. In der Mittelohrchirurgie wird vor allem Silastic, ein Silikonkautschuk verwendet. Daraus werden Paukendrainageröhrchen und Folien von 0,13 bis 0,01 mm Stärke hergestellt.

Nach SHEEHY (seit 1963) werden entepithelisierte Stellen des Mittelohres mit Scheibchen aus Silastic oder Supramid (Nylon 6) bedeckt, um Adhäsionen und bindegewebige Verwachsungen mit dem Trommelfell zu vermeiden. Nach abgeschlossener Reepithelisierung werden die Scheibchen entfernt und die Tympanoplastik vervollständigt. WEHRS (1979) füllt das ganze Mittelohr mit einer vor der Operation modellierten Silikonmasse aus.

COYLE SHEA (1981) bemerkte bei Patienten, denen er Silastic-Scheibchen zur Vermeidung von Adhäsionen oder zum ungestörten Aufbau einer neuen Schleimhaut ins Mittelohr eingesetzt hatte, daß sich bis zu einem Zeitraum von 10 oder mehr Jahren vermehrt Abstoßungen der Implantate durch das Trommelfell ereigneten. Er hält es für wahrscheinlich, daß die Implantate im Laufe der Zeit mit dem Trommelfell in Berührung kamen und dadurch abgestoßen wurden.

Auch sah er Fälle, bei denen sich nach 10 oder mehr Jahren chemische Veränderungen des Kunststoffs und Fremdkörperreaktionen ereignet hatten. Diese Ohren fielen durch wiederholte Infektionen mit Otorrhoe auf, die erst nach der Entfernung des Implantats ausheilten. Er empfiehlt die Verwendung von Silastic-Scheibchen nur noch bei 2-Schritt-Operationen, wobei die Scheibchen in der 2. Operation wieder entfernt werden.

Silikone werden hauptsächlich in der plastischen Chirurgie verwendet. Bei MULLISON (1966) und DAVIS und JONES (1971) finden sich viele Beispiele für die Anwendung von kälte- und hitzepolymerisierten Silikonen, vor allem in der Gesichtschirurgie. Beide Typen sollen gleichermaßen gewebeverträglich sein. Um die Implantate bildet sich eine dünne fibröse Membran. Entzündungserscheinungen treten nicht auf (MULLISON, 1966). Im Gegensatz dazu zeigen die in-vitro Versuche von SCHMALZ (1981), daß kältepolymerisierte Silikone wahrscheinlich auf Grund der beigefügten Katalysatoren zytotoxisch sind.

BROWN et al., (1979) implantierten die Kunststoffe Supramid, Proplast, Plastipore und Silastic in den Ohrknorpel und unter die Haut von Kaninchen. Nach einem Jahr waren die Silastic-Implantate von einer dünnen fibrösen Kapsel umgeben. Das Perichondrium des Ohrknorpels bildete reichlich neuen Knorpel und Knochen. Entzündungs- und Riesenzellen waren nicht vorhanden.

Andererseits ergaben die Versuche von SMAHEL (1979) an Bindegewebskapseln um Silikon-Prothesen, daß kleine Silikon-Partikel von Makrophagen aufgenommen werden. Die Kerne der phagozytierenden Zellen waren polymorph und wiesen unterschiedlich stark ausge-

prägte Deformierungen auf. Einige erinnerten an Kerne von Granulozyten. Manche Gebilde waren höchstwahrscheinlich aus vielen Zellen gebildete Riesenzellen.

3.4. Supramid

Supramid ist das Polykondensat von ε-Caprolactam. Es ist reißfest, aber nicht sehr biegefest. Die Erweichungstemperatur liegt bei ungefähr 240°C. Auf Grund der großen Menge an stark polaren CO-NH-Bindungen nimmt es Wasser auf. Es ist beständig gegen die meisten organischen Lösungsmittel und Fette, aber nicht gegen Säuren und starke Laugen.
Supramid-Folien von 0,3 mm Stärke werden nach SHEEHY (1973) wie Silastic-Folien verwendet.

BROWN et al. (1979) fanden ein Jahr nach Implantation von Supramid, daß Bindegewebe, jedoch kein Knochen oder Knorpel in die Maschen des Implantats eingewachsen war. Es fanden sich weder Lymphozyten noch Granulozyten, dafür eine mäßige Anzahl von Histiozyten und Riesenzellen in den Implantaten. Bei Implantationen unter die Haut stellten sie Resorptionserscheinungen des Materials fest.

3.5. Proplast

Proplast besteht aus Polytetrafluoräthylen (Teflon) und extrem reinem Kohlenstoff, sogenannter "gläserner" Kohle. Diese wird durch Pyrolyse von Kunstseidefasern, wie z.B. Rayon gewonnen.

Proplast ist zu 70 bis 90% porös, mit Porendurchmessern von 100 bis 500 µm, durchschnittlich 250 µm. Es ist schwammartig und elastisch. Der Kohlenstoff verleiht ihm die schwarze Farbe. Es ist extrem benetzbar und erlaubt die Präzipitation von körpereigenen Proteinen (SHEA und HOMSY, 1974).
In der Mittelohrchirurgie wurde Proplast entweder zur Herstellung von "Total ossicular replacement prostheses" (TORP) zum Ersatz der gesamten Gehörknöchelchenkette bei erhaltener Steigbügelfußplatte verwendet, oder als "partial ossicular replacement prosteses"(PORP) als Ersatzamboß bei erhaltenem Stapes-Oberbau. Der TORP besteht aus einem Teflon-Schaft von 0,8 mm Durchmesser. An einem Ende ist eine runde Proplast-Scheibe von 3,5 mm Durchmesser, am anderen Ende eine kleinere ovale Proplast-Scheibe angebracht. Das TORP wird zwischen Trommelfellimplantat und Steigbügelfußplatte oder einem anderen, das ovale Fenster bedeckenden, Material eingesetzt.

SHEA und HOMSY (1974) und JANEKE und SHEA (1975) berichten über 23 Implantationen von Proplast-TORP's in menschliche Ohren. In einer ersten Operation entfernten sie das kranke Gewebe aus dem Mittelohr und rekonstruierten das Trommelfell. Nach der Ausheilung des entzündeten Ohres setzten sie in einem 2. Schritt das TORP ein. Es wurde also ein "staging" durchgeführt. Während einer Beobachtungszeit von 1 bis 12 Monaten wurde keine Prothese abgestoßen oder hatte ihre Lage verändert. Es waren auch keine Entzündungszeichen vorhanden. Die Autoren geben eine durchschnittlich verbleibende Schalleitungsschwerhörigkeit von 17 dB an.

HOMSY et al. (973) fanden bei der Implantation von Proplast in Knochengewebe, daß sich nach 3 bis 5 Wochen lockeres, unreifes Kollagen im ganzen Implantat verbreitete. Es schien die Folge des Hämatoms zu sein, daß sich bei der Implantation im Proplast gebildet hatte. Ungefähr zur gleichen Zeit wuchs von der Peripherie aus dichtes Kollagen ein. Nach 10 Wochen waren die Poren vollständig mit diesem ausgefüllt. 18 Monate alte Präparate ließen Knochengewebe im Proplast erkennen.

JANEKE et al. (1974) füllten Warzenfortsatz und Stirnhöhle von 6 Affen und 4 Katzen mit Proplast, nachdem sie die Schleimhaut völlig entfernt hatten. Außerdem implantierten sie es unter die Haut und das Periost des Nasenrückens der Tiere. Es bildete sich eine fibröse Zone zwischen Knochen und Proplast, die das Implantat in seiner Position hielt. 30 Tage post operationem waren lose Zellverbände in die Implantate eingewachsen. Später wurde dichtes Kollagen darin gefunden. Mit diesem waren mehrkernige Riesenzellen in die Poren eingewandert. Ihre Zahl nahm mit der Zeit ab, dennoch wurden auch nach 9 Monaten verstreut liegende Riesenzellen beobachtet. Nach 7 Monaten konnte Osteoid im Proplast nachgewiesen werden.

AHLM et al. (1976 und 1978) implantierten Proplast-Blöcke unter die Haut von Ratten. Bei der histologischen Untersuchung fanden sie fibröse Kapseln um die Blöcke und in die Poren eingewachsenes Narbengewebe. Auch mehrkernige Riesenzellen waren eingewandert. Ihre Zahl war nach 4 Wochen am größten und reduzierte sich dann wieder. Vorangegangene Blutimprägnation der Blöcke hatte keinen Einfluß auf die Ergebnisse.

HABIB und RANNIE (1977) implantierten Proplast bei Meerschweinchen in verschiedene Implantatlager (subkutan, subperiostal, intramuskulär, in die Gehörgangswand und in die Bulla tympanica). Sie kamen zu dem Ergebnis, daß Fremdkörperreaktionen auf Proplast minimal sind, besonders, wenn es weit entfernt von der Haut implantiert wird.

MISCHKE et al. (1977) setzten eine Proplast-Scheibe in das ovale Fenster von Katzen ein. Nach 3 Wochen begann fibröse Substanz in das Implantat einzuwachsen. Nach 6 bis 12 Monaten hatte sich kollagenhaltiges Gewebe entwickelt. Gelegentliche Fremdkörperriesenzellen ließen keine Beziehungen zur Zeit nach der Implantation erkennen. Die Scheiben wurden auf ihrer tympanalen Seite mit neu gebildeter Schleimhaut bedeckt.

KUIJPERS und GROTE (1977) implantierten Proplast an verschiedenen Stellen des Mittelohres von Ratten. Nach 1 Woche war lockeres Bindegewebe in die Poren eingewachsen, außerdem Riesenzellen, die aber im Laufe der Zeit weniger zahlreich wurden, außer in Fällen, wo Proplast an Muskelgewebe grenzte. Die Implantate waren auf der belüfteten Seite zum Teil mit Schleimhaut bedeckt. In den nächsten Wochen wurde das lockere Bindegewebe durch faser- und kapillarreiches ersetzt. Nach 3 Wochen war bei Implantaten, die Kontakt mit Knochen hatten, einwachsendes Knochengewebe erkennbar. 3 von 37 operierten Ohren entwickelten eine Entzündung. Es wurden aber keine Entzündungszellen in den Poren gefunden.

BROWN et al. (1979) implantierten Proplast in den Ohrknorpel von Kaninchen. Zwischen Ohrknorpel und Implantat bildete sich bei 5 Präparaten eine bindegewebige Kapsel, bei einem Präparat eine Kapsel aus Knorpelgewebe aus. Lymphozyten, Granulozyten und Plasmazellen waren selten. In den Poren der Implantate befand sich granulomatöses Gewebe mit vielen Histiozyten und Riesenzellen.

Außer als TORP wurde Proplast in der Mittelohrchirurgie zur Stabilisation des Trommelfells, zur Rekonstruktion der hinteren Gehörgangswand und zum Verschluß von Knochendefekten im Bereich des Mastoids verwendet.
In der plastischen Chirurgie wurde Proplast zur Beseitigung von Deformitäten von Kinn, Nase, Jochbein, Unter- und Oberkiefer und Orbita-Boden implantiert. (PARKES et al., 1976 und EPSTEIN, 1979). Die Langzeitergebnisse sind vielfach enttäuschend (WALTER, persönliche Mitteilung). KOSCY et al. (1977) führten Versuche mit Tracheal-Prothesen an Hunden durch.
In der Orthopädie wurden Femurkopfprothesen mit Proplast beschichtet, um durch einwachsendes Gewebe eine Verankerung der Prothese im Knochen zu erzielen. HOMSY et al. (1973) berichten über derartige Versuche an Hunden.
In der Kieferchirurgie wurde Proplast zur Rekonstruktion atrophischer Alveolen der Unterkiefer verwendet (KENT et al. 1975). Diese Kunststoff-Alveolen gingen aber zu einem großen Teil verloren, nachdem Zähne eingesetzt wurden (GROSS et al. 1978).

3.6. Plastipore

Plastipore ist poröses High-density-Polyäthylen. Auf der "Ear, Nose and Throat Device Classification Panel of the Food and Drug Administration Conference" vom 22. und 23. Juni 1978 wurde es als zu weniger als 50% porös mit einer Porengröße von 20 bis 30 µm beschrieben (nach HOMSY, 1978). Die Angaben von SHEA (1976), wonach die Porosität 70 bis 90% und die durchschnittliche Porengröße 250 mm betrage, beruhen offensichtlich auf einer Verwechslung mit Proplast. Nicht ganz verständlich ist allerdings, warum SHEA bei der mikroskopischen Untersuchung von Proplast- und Plastipore-Implantaten (1978) dies nicht bemerkt hat - im Gegensatz zu KERR (1981), der ausdrücklich auf den Unterschied in den Porengrößen hinweist.

Plastipore wurde von SHEA 1976 in die Mittelohrchirurgie eingeführt. Es ist härter als Proplast und kann zu vielerlei Formen gestaltet werden. Seine Vorteile sollen gegenüber der starren, längerfixierten Teflon-Columella im originalen Proplast-TORP darin liegen, daß es flexibel ist und der Schaft während der Operation gekürzt oder gewinkelt werden kann, (nach SHEA, EMMET 1978).

Außer dem TORP gibt es noch den PORP (partial ossicular replacement prosthesis) nach CAPAROSA, der zwischen Trommelfell und Steigbügelköpfchen angebracht wird. Er hat einen hohlen Schaft, der das Stapelköpfchen aufnimmt und eine runde Scheibe an dem Ende, das dem Trommelfell anliegt.

SHEA und EMMET (1977) berichten über 225 Implantationen von Plastipore-TORPs und -PORPs. Alle Tympanoplastiken wurden in einem Schritt durchgeführt, auch diejenigen, die wegen Otorrhoe mit einer Mastoidektomie verbunden wurden. In Ohren mit dünnem, atrophischem Trommelfell oder chronisch adhäsiver Otitis wurde ein Stückchen Vene, Faszie oder Tragus-Perichondrium zwischen Prothese und Trommelfell eingelegt. Die Interposititon von Tragus-Knorpel halten die Autoren nicht für notwendig. Der durchschnittliche Hörgewinn war 20 dB. 5 Prothesen wurden innerhalb von 12 Monaten abgestoßen.

SMYTH (1977) implantierte 114 TORPs und 25 PORPs. Während einer Beobachtungszeit von 6 bis 12 Monaten wurden 5 TORPs, aber kein PORP abgestoßen.

FISCH (1977) implantierte TORPs bei 14 Patienten mit beweglicher und 9 Patienten mit fixierter Steigbügelfußplatte. Bei den letzteren wurde die Nische des ovalen Fensters mit einem Perichondriumlappen aus dem Tragus bedeckt. Der durchschnittliche Hörgewinn betrug 28 dB bei mobiler und 23 dB bei fixierter Fußplatte. Von insgesamt 39 Prothesen wurden 2 abgestoßen.

CHUEDEN (1978) sah bei 18 operierten Patienten keine Abstoßung innerhalb von 11 Monaten. Dafür kam es in 2 Fällen zu einem Adhäsivprozeß, der eine Zweitoperation notwendig machte.

HICKS et al. (1978) setzten bei 86 Patienten mit unterschied-

lichen Zerstörungen im Mittelohr TORPs und PORPs ein. Nach 3 bis 20 Monaten wurden 8 Prothesen abgestoßen. Die Abstoßung betrafen Patienten, die früher eine ausgedehnte Mittelohroperation gehabt haben, oder die bei der Operation eine Mittelohrentzündung hatten, die später nicht abheilte.

EMMET und SHEA (1978) berichten über gehörverbessernde Operationen bei 45 Patienten mit Otosklerose. Bei 8 Patienten genügte die Entfernung otosklerotischer Plaques auf den Gehörknöchelchen, um eine Schalleitungsverbesserung von 24 bis 27 dB zu erreichen. Bei fixiertem Hammer oder Amboß wurde nach Entfernung von Hammerkopf und Amboß die Verbindung zum Steigbügel zum Teil mit einem interponierten Gehörknöchelchen (11 Patienten), zum Teil mit einem PORP aus Plastipore (10 Patienten) wiederhergestellt. Der Hörgewinn mit PORP (28 dB) war deutlich größer als der mit Gehörknöchelchen (12 dB). Wenn zusätzlich der Steigbügeloberbau defekt war, wurde ein TORP eingesetzt (5 Patienten). Der Hörgewinn betrug durchschnittlich 19 dB.
Bei fixiertem Steigbügel wurde eine Stapedektomie durchgeführt und eine Shea-Teflon-Prothese über dem mit einem Stück Vene verschlossenem ovalen Fenster eingebracht (11 Patienten). 8 Patienten hatten einen Hörgewinn von ca. 26 dB.

SMYTH et al. (1979) implantierten Plastipore-TORPs in 141 menschliche Ohren und PORPs in 29 Ohren. Die Beobachtungszeit war 6 bzw. 12 Monate. Beim Vergleich mit Prothesen aus homologem Nasenknorpel fanden sie, daß die Hörverbesserung mit PORPs

schlechter war als mit Knorpel. Die mit TORPs erreichte Hörverbesserung war der mit Knorpel gleichwertig. Mit Knorpel waren die Resultate der 2-Schritt-Operation signifikant besser als die der 1-Schritt-Operationen. Mit Plastipore wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Operationsmethoden gefunden. Als Abstoßungsrate geben die Autoren 2% an. Wie aus den Angaben von 1977 zu schließen ist, muß sie aber mindestens 3,5% betragen haben. Nach der Einführung einer Knorpelschicht zwischen Prothese und Trommelfell wurden keine Abstoßungen mehr beobachtet. Die histologischen Untersuchungen, die diese Studie beinhaltet, wurden später von KERR (1981) erweitert (siehe unten).

BRACKMAN und SHEEHY (1979) empfehlen die Interposition von einem Stückchen Tragus-Knorpel zwischen Trommelfellimplantat und Prothese.

KRUMPHOLZ (1979) verwendete TORPs und PORPs bei 30 Tympanoplastiken. Innerhalb von 14 Monaten kam es zu 3 Durchwanderungen durch das plastisch rekonstruierte Trommelfell. Die Membran schloß sich danach wieder spontan.

STRAUSS (1979) verglich die Resultate von 70 Plastipore-TORPs mit denen von 121 Amboß-Interpositionen zwischen Trommelfell und Steigbügelfußplatte, die an der Düsseldorfer HNO-Universitätsklinik durchgeführt wurden. Hinsichtlich der Hörverbesserungen stellte er einen signifikanten Vorteil der TORP- gegenüber der Amboß-Interposition fest. Allerdings perforierten

innerhalb weniger Monate 15% der TORPs durch das Trommelfell, hingegen nur 4% der Ambosse.

HARNER et al. (1979) hatten nur 9 gute Ergebnisse bei 31 Implantationen von TORPs. Alle übrigen Prothesen wurden abgestoßen, die meisten davon 18 bis 24 Monate nach der Operation. Als Gründe für die Mißerfolge geben die Autoren Lageveränderungen der Prothesen und Kontraktionen der Paukenhöhle an.

AUSTIN (1979) entwickelte das "Off-centered-TORP", dessen Schaft am Rand der dem Trommelfell anliegenden Seite sitzt. Dadurch soll eine bessere Lage der Prothese erreicht werden. Bei 24 Patienten wurde diese Prothese implantiert. Die Abstoßungsrate war 10%. Eine durchschnittlich verbleibende Schalleitungs-Lücke von 17 dB wurde angegeben.

GILLANDERS et al. (1980) verwendeten 26 TORPs und PORPs bei insgesamt 70 Ossikuloplastiken. 4 Prothesen wurden abgestoßen. Alle Abstoßungen ereigneten sich frühzeitig (leider keine genaue Zeitangabe).

Die erste Studie über die Verträglichkeit von Plastipore im Mittelohr führten DONAHUE und SHEA 1978 durch. Sie setzten es in das ovale Fenster von Katzen ein. Die histologische Untersuchung ein Jahr später ergab keine entzündliche Reaktion. Ein dünnes Plattenepithel bedeckte das Implantat. In die Poren war lockeres Bindegewebe eingewachsen.

HANDROCK et al. (1979) füllten bei 54 Meerschweinchen die Mastoidhöhle mit Stückchen aus porösem Polyäthylen. Einige der Tiere hatten bei der Operation eine Infektion im Mittelohr. Die histologische Untersuchung der Bulla tympanica ergab deutliche Entzündungszeichen, auch bei Tieren ohne vorhergehende Infektion. Fremdkörperreaktionen in Form von Riesenzellen waren nur sporadisch zu sehen. Nach einer Woche war der Kunststoff mit dem Knochen verwachsen. Von der 4. Woche an waren die Poren mit Osteoid gefüllt.

BROWN et al. fanden in ihrer schon mehrmals erwähnten Studie eine fibröse Kapsel um die Plastipore-Implantate, wenige Histiozyten und Riesenzellen und keine Lymphozyten, Granulozyten und Plasmazellen.

BELAL und ODNERT (1980) untersuchten 6 Prothesen, die 7 bis 18 Monate im Mittelohr geblieben waren licht- und elektronenmikroskopisch. In den Poren fand sich zwischen kollagenen Fasern eine große Zahl von Makrophagen und Riesenzellen, einige mit staubartigem Pigment, ein Zeichen von Materialresorption. Knochenresorption, Entzündungen oder Gefäßproliferationen wurden nicht gefunden.

KERR (1981) untersuchte 16 Proplast- und 52 Plastipore-Prothesen, die bei Revisionsoperationen entfernt wurden. Beide Prothesentypen waren von einer fibrösen Kapsel mit Schleimhautüberzug umgeben. Proplast war vollständiger von Bindegewebe durchwachsen als Plastipore. Vielkernige Riesenzellen waren in

beiden Materialien vorhanden. In einigen war in polarisiertem Licht doppelbrechende Partikel zu sehen.

GALIC und JAHNKE (1981) untersuchten licht- und elektronenmikroskopisch 6 Plastipore-Prothesen, 1 kompakte Teflon-Prothese und 1 kompakte Polyäthylen-Prothese, die bei Retympanoplastiken 9 Monate bis 20 Jahre nach der Erstoperation entfernt worden waren.
Sie fanden an den Plastipore-Prothesen einen Saum großer vakuolisierter Zellen, der den Kunststoffimplantaten direkt anlag und teilweise in die P ren eingewachsen war. Häufig waren Fredkörperriesenzellen, z.T. mit vielen kleinen Vakuolen, z.T. mit Lipidtröpfchen gefüllt, Schaumzellen mit Makrophagentätigkeit (vor allem im Lumen der hohlen PORPs) und Histiozyten in verschiedenen Größen und Stadien. Die beobachteten Degenerationsvorgänge erklären die Autoren einerseits mit einer Unterversorgung der Zellen in den Poren, andererseits mit toxischen Einflüssen des Kunststoffs.

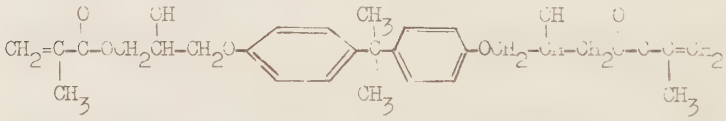
4. Composites

Diese Arbeit beschäftigt sich erstmals mit der Reaktion der Mittelohrschleimhaut auf den Composite-Kunststoff ESTILUX. Deshalb wird hier näher auf diese Stoffklasse eingegangen.

4.1. Chemische Zusammensetzung (Tabelle 1)

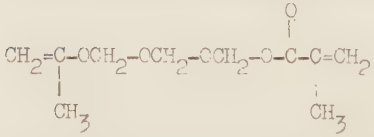
Composites bestehen zu 15 bis 30 Gew.-% aus einer organischen Matrix und zu 60 bis 85 Gew.-% aus anorganischen Füllstoffen, in neuerer Zeit auch aus Splitterpolymerisation. Hinzu kommen Zusatzstoffe zur Steuerung der Polymerisation und zur Verbesserung der Lagerfähigkeit und Farbbeständigkeit, die bis zu 5% ausmachen (LUTZ et al. 1976).

Die organische Matrix bilden bei fast allen gebräuchlichen Produkten die von BOWEN 1962 patentierten aromatischen Diacrylate, in erster Linie das Bisphenol-A-Glycidyl-Methacrylat (BIS-GMA), eine Verbindung aus Bisphenyl-A-Diglycidäther und Methacrylsäure.



Wegen der zu hohen Viskosität werden diesen Harzen aliphatische alicyclische Mono- und Diacrylate zugesetzt.

Beispiel: Triäthylenglykol-Dimethacrylat



Bei der Polymerisation bilden die Harze dreidimensionale Netze.

Als anorganische Füllstoffe werden verwendet:

Lithium-Aluminium-Silikat, kristallines Quarz, pyrogenes Sili-

caglas, Barium-Aluminiumborat-Silicaglas, u.a. Die Bindung zwischen Füller und Matrix wird durch organische Silizium-Verbindungen, sogenannte Silane, hergestellt. Das am meisten verwendete Silan ist 3-Methacryloxypropyltrimethoxy-Silan.

Das in modernen Composites enthaltene Splitterpolymerisat besteht aus Kunststoff (z.B. Bowen-Formel), in welchen hochdisperses Siliziumdioxid (mittlere Teilchengröße 40 nm) einpolymerisiert ist. Das SiO_2 ist sowohl im Splitterpolymerisat als auch in der Vernetzermatrix in gleicher Menge vorhanden (LAMBERTS-HEPP, 1982).

Hydrochinon-Monomethyläther ist der am häufigsten gebrauchte Polymerisationsinhibitor, Benzoylperoxid der gebräuchlichste Initiator. Als Polymerisations-Accelerator wird heute N,N-Dihydroxyäthyl-p-toluidin zugesetzt.
Statt durch einen Peroxid-Initiator wird bei manchen Composites die Aushärtung durch einen UV-Photoinitiator, wie z.B. Benzoin-Methyläther in Gang gesetzt. Manche Composites enthalten UV-Stabilisatoren oder andere Stoffe, die hier nicht aufgezählt werden sollen.

4.2. Verwendung der Composites

Composites sind Füllstoffe in der Zahnmedizin. Neben der konventionellen Restauration der Zahnkavitäten, basierend auf den Blackschen Regeln, ist ihr Hauptanwendungsgebiet die adhäsive Restauration, bei der der Kunststoff mit dem Zahnschmelz

eine mikroretentive Bindung eingeht. Das Verfahren sei hier kurz beschrieben:

Zuerst wird der Schmelz gereinigt, um den Film aus Proteinen und Mucopolysacchariden, das sogenannte Schmelzoberhäutchen zu entfernen. Bei freiliegendem Dentin wird zum Schutz der Pulpa ein Überkappungsmaterial (z.B. Dycal) aufgetragen. Danach wird der Schmelz mit 30 - 50%-iger Phosphorsäure angeätzt. Dabei wird die Schmelzoberfläche umstrukturiert und vergrößert.

Nach Abspülen und Trocknen der Schmelzoberfläche wird der Versiegler (Liner) aufgetragen. Der Versiegler ist ein niedrig visköser Kunststoff vom BIS-GMA-Typ. Er dringt in die erweiterten Schmelzporen ein und vermittelt die Bindung zwischen Schmelz und Composite. Danach wird das Composite in die Kavität eingebracht, polymerisiert und zum Schluß mit dem Versiegler bedeckt. Dieses Verfahren ist auch anwendbar bei Zahnfrakturen mit oder ohne Pulpaeröffnung. (RAU, 1975).

4.3. Gewebeverträglichkeit der Composites

Es gibt eine Vielzahl von Arbeiten, die sich mit der Verträglichkeit von Composites, besonders für Pulpagewebe beschäftigen.

SAYEGH und REED (1969) implantierten ein experimentell verwendetes Composite (aromatisches Demethylactylat mit Keramik-Füller) in Weichteilgewebe von Ratten. 1 Woche post op. fanden sie mäßige bis starke Entzündungsreaktionen, die im Lauf von

8 Wochen zurückgingen. Alle Implantate waren eingekapselt. Im umliegenden Gewebe gab es keine degenerativen Veränderungen.
Mit demselben Material restaurierten die Autoren menschliche Zähne ohne Pulpaschutz. Die histopathologische Untersuchung zeigte eine persistierende Pulpitis, die in einigen Zähnen chronisch wurde trotz reparativer Dentinbildung.

STANLEY et al. (1972) verglichen ein selbsthärtendes und ein UV-härtendes Composite mit Zinkoxid-Eugenol als negativer Kontrolle. Beide Composites riefen geringe Pulpareaktionen hervor. Auffällig beim UV-härtenden Material waren die fokalen Hämorrhagien 4 Tage post op., die sich später zurückbildeten.

LARATO (1972) zeigte, daß Gingiva-Gewebe mit einer Entzündung reagiert, wenn es mit Composite-Füllungen in Berührung kommt, was er mit gehäufter Plaque-Bildung auf den oberflächlich rauhen Füllungen erklärt.

ERIKSEN (1974) untersuchte an Affenzähnen, ob Säurevorbehandlung von Cavitäten einen Einfluß auf die Gewebeverträglichkeit von Composites hat. Er fand deutlich stärkere Pulpa-Reaktionen mit Bildung von sekundärem Dentin bei vorbehandelten Zähnen. Diesen Effekt führt er auf verstärktes Eindringen von toxischen Composite-Bestandteilen in die Pulpa zurück.

STANLEY et al. (1975) testeten die Composites HL 72 und Enamelite

an menschlichen Zähnen. Besonders schwere Schädigungen (Leukozyteninfiltrationen, Abszesse und Nekrosen) fanden sie, wenn die Dentinschicht weniger als 1 mm betrug.

MYERS et al. (1976) untersuchten die Pulpareaktion von Affenzähnen auf einen UV-härtenden Liner und auf ein UV-härtendes dickflüssiges Composite. Das Composite war toxischer als der Liner. Für dieses Resultat geben die Autoren zwei Erklärungen:
1. die größere Toxizität des Composites kann auf Bestandteile zurückgeführt werden, die im Liner nicht vorhanden sind;
2. sie kann durch unvollständige Polymerisation bedingt sein.

WELKER et al. (1977) implantierten die Composites Cosmic und Estic nach einer Härtungszeit von 24 Stunden unter die Haut von Ratten. Sie fanden 1 Woche post op. eine mäßige bindegewebige Reaktion mit einzelnen Gefäßneubildungen und eingestreuten Entzündungszellen (Histiozyten, Lymphozyten, Granulozyten . In der Nachbarschaft ordneten sich proliferierende Fibroblasten zur Kapselbildung an. Im Lauf von einigen Wochen bildete sich eine zarte Bindegewebskapsel. Nach 3 Wochen waren nur noch Reste einer fortdauernden Entzündung am Kapselrand zu sehen. Nach 18 Wochen war die Kapsel unauffällig.
Dieselben Autoren testeten 1980 die Toxizität der Composites Cosmic, Estic und Nimetic in der Zellkultur und bei subcutaner Implantation. Die 24-Std.-Eluate (in Eagle-Medium) aller drei Stoffe bewirkten in Kulturen von Rattenfibroblasten und RL-Zellen das Absterben der Population nach 48 Stunden. Im Implantationstest (Versuchstiere: Ratten) zeigten die Stoffe dieselben Reak-

tionen wie bei den früher durchgeführten Versuchen.

STANLEY et al. (1979) testeten die Pulpa-Toxizität von 8 Composite-Bestandteilen (BIS-GMA, Triäthylen-glykoldimethacrylat, Bariumsulfat-Glas, Hydrochinon-Monomethyläther, Benzoylperoxid, N,N-Bis (2-hydroxyäthyl)-p-toluidin, Benzoinmethyläther, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon). Dabei stellte sich heraus, daß keine der Substanzen für sich besonders toxisch war. Insbesondere wurden keine Abszesse und Nekrosen hervorgerufen. Die aktivsten Substanzen waren der UV-Absorber (2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon), der UV-Aktivator (Benzoinmethyläther) und Benzoylperoxid).

ARIMA et al. (1979) applizierten das Composite Nimeticap in den Wurzelkanal von Hundezähnen. Bei der histologischen Untersuchung waren nach 3 Wochen in der Nachbarschaft des Kunststoffs keine Gewebereaktionen zu erkennen. Neu entstandenes Bindegewebe begrenzte das Material.

ANIGER-SCHWALZ (1980) implantierte neben anderen Stoffen 2 Composites (Compocap: mit anorganischem Füller und Isopast: mit Splitterpolymerisat) in die Rückenmuskulatur von Kaninchen. Sie fand eine moderate Leukozyteninfiltration um die Implantate, aber keine Nekrosen oder Einschmelzungen. Nach dieser Studie ist die Toxizität der Composites unabhängig von der Liegezeit, d.h. der Zeit vom Anmischen bis zur Implantation. Nach sehr langer Liegezeit waren die Composites nicht toxischer als nach kurzer.

LAIPERT und HEIDEMANN (1980) untersuchten die Zytotoxizität der Composites Nuva fil, Vytol und Estic microfil in Zellkulturen von menschlichen Epithelzellen und Fibroblasten, die aus Gingivaexplantaten gewonnen wurden. Die Composites Nuva fil und Vytol erwiesen sich als relativ untoxisch: Nur bei Zellen in unmittelbarer Nähe der Proben wurden Schädigungen des Zytoplasmas in Form von Granulationen und Vakuolen festgestellt. Nach Kulturdauern von 24 bis 96 Tagen kam es in diesen Bezirken zur Alterung der Epithelzellen und zum Adhäsionsverlust. Bei zunehmender Versuchsdauer wurde eine Stimulierung des Fibroblastenwachstums und die Wiederbesiedelung der Kontaktzonen beobachtet. Die Reaktionen auf Estic microfil beschränkten sich in den ersten 20 Tagen auf probennahe Bereiche. Nach Zellveränderungen kam es zum Zelltod, was zu einer ausgeprägten Hemmhofbildung führte. Diese wurde auch nach 95 Tager Versuchsdauer nicht wieder von einwachsenden Fibroblasten eingeschränkt. Bemerkenswert war beim Estic microfil vor allem das Auftreten von mehrkernigen Riesenzellen, ein Hinweis auf eine Fremdkörperreaktion.

4.4. Gewebeverträglichkeit von Composite-verwandten Stoffen

In vielen Composites sind Derivate der Methacrylsäure enthalten. Methylmethacrylat wird in der Orthopädie zur Einzementierung von Hüftgelenksendoprothesen benutzt. Zur Ergänzung seien hier noch einige Arbeiten über die Gewebeverträglichkeit des Knochenzements Polymethylmethacrylat und seines Monomers erwähnt.

WILLERT (1973) untersuchte die Einheilung des Acrylatzements im knöchernen Lager. Er unterscheidet 3 Phasen:
1. Die Initialphase umfaßt die ersten 14 bis 21 Tage. Die Implantation führt zu Nekrosen an Knochen und Knochenmark in einem bis zu 3 mm breiten Saum in der Umgebung des Zements.
2. Die Reparaturphase beginnt etwa in der 3. Woche und dauert mehrere Monate. Das Knochenmark macht einem kollagenen Faserfilz Platz. In den tieferen Bereichen des Markraums siedelt sich wieder Fettmark und rotes Knochenmark an.
3. Die Stabilisationsphase beginnt nach der Beseitigung der Nekrosen. Auf die Dauer verbleibt nur an der Grenzlinie zum Acrylatzement eine bindegewebige Membran, deren dem Zement zugewandte Seite mit Fremdkörperriesenzellen besetzt ist.

SZYSZKOWITZ (1973) fand bei stabilen Hüftgelenksprothesen in der Umgebung des Zements proliferierendes Granulationsgewebe mit vielen Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen, Fettgewebsnekrosen und -vakuolen, Infiltrationen von Histiozyten, Monozyten, Lymphozyten und Plasmazellen und teilweise nekrotisches Knochenmark. Die Zementoberfläche war von Zellfortsätzen und Bindegewebsfasern umwoben, die mit Fibrozyten, -blasten, Epitheloid- und Fremdkörperriesenzellen in die Spalten des Zements eindrängen.

ROGGATZ (1973) implantierte den Knochenzement Palacos teils in flüssiger, unpolymerisierter, teils in fester, polymerisierter Form in die Subcutis von Ratten. Die auspolymerisierten Implantate riefen eine mäßig akute Umgebungsentzündung

hervor, die innerhalb von 4 Wochen abklang. Es entwickelte sich eine erst sehr lockere, später zellärmere bindegewebige Kapsel. Die Reaktion auf flüssiges, wärmeabgebendes Palacos war wesentlich heftiger. Besonders ausgeprägt waren die zelluläre Infiltration und die Fibrinexsudation. Die Entzündung klang langsamer ab.

SCHULITZ (1973) fand bei der elektronenoptischen Untersuchung neu gebildeter Gelenkkapseln Degenerationen und Autolyse der Synovialiszellen. Zwischen den Zellen traten amorphe Substanzen auf. Die Zellen wichen auseinander. Das Ergastoplasma war vakuolig umstrukturiert, wobei großräumige Zisternen imponierten. In manchen Regionen fanden sich Extravasate von Erythrozyten. Weiterhin waren eiweißhaltige Vakuolen, hyalintropfige Einschlüsse sowie lipophile Umwandlungen der Membranstrukturen vorhanden. Gelegentlich waren Fremdkörperriesenzellen zu sehen.

WILLERT und SEMLITSCH (1976) untersuchten die Reaktionen auf Verschleißprodukte des Knochenzements. Der Durchmesser der Polymethylmethacrylatteilchen variierte von 1 bis 2 µm bis einige Millimeter. Die größeren Teilchen waren polyzyklisch begrenzt und von zahlreichen vielkernigen Riesenzellen umgeben. Mittlere und kleine Partikel waren im Zytoplasma der Riesenzellen inkorporiert. Die ganz kleinen Teilchen waren in mehrkernigen Riesenzellen enthalten. Die Acrylat enthaltenden Zellen akkumulierten zu Granulomen oder Zellsträngen, häufig waren Ansammlungen von Acrylat-Teilchen in den perivaskulären Lymphspalten

zu erkennen.

Zu erwähnen ist noch, daß nach älteren Arbeiten das Methylmethacrylat-Monomer als äußerst zelltoxisch gilt. Dies wurde durch die Arbeiten von SCHMALZ (1977 und 1979) über den Einfluß dieser Substanz auf Erythrozyten-, Maus-Fibroblasten- und Streptokokkenkulturen bestätigt.

II. TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

1. Fragestellung

Die hier vorliegende Studie beschäftigt sich mit einem Kunststoff aus der Reihe der Composites als Fremdkörperimplantat im Mittelohr von Kaninchen. Composites wurden noch nie zuvor ins Mittelohr implantiert. Deshalb wird hier untersucht, wie stabil die Verbindung zwischen Kunststoff und Knochen ist und wie das benachbarte Gewebe auf den Fremdstoff reagiert.

2. Estilux

Als Composite wurde das Estilux (R) der Firma Kulzer und Co. gewählt. Es enthält nach Angaben des Herstellers zu 77 Gew.-% anorganischen Füllstoff und zu 23 Gew.-% organische Matrix. Der Füllstoff ist ein Lithium-Aluminium-Silikat mit sehr niedrigem thermischen Ausdehnungskoeffizienten. Er liegt in Form und Splittern vor, die mit einem Silan behandelt wurden, um eine chemische Bindung zwischen den Füllstoffpartikeln und der organischen Matrix herzustellen. Die Korngröße liegt im Bereich von 15 bis 25 µm.
Die organische Matrix ist eine Mischung von hauptsächlich Bowen-Monomer und Triäthylenglykol-Dimethactylat als Verdünner.
Zum Photoinitiator machen die Hersteller keine Angaben.
Er soll den Benzoinäthern in Bezug auf Farbintensität, Reaktivität und biologisch Verträglichkeit überlegen sein. LD 50>2000 mg/kg Maus (Angaben des Herstellers):

Physikalische Eigenschaften nach Hersteller:
Biegefestigkeit gemäß ISO DIS 4049, internationale Norm für Kunststoff-Füllungsmaterialien: 150 N/mm^2
Druckfestigkeit: 2900 kp/cm^2
Vickers-Härte: 70 kp/mm^2
Thermischer Ausdehnungskoeffizient: 21,1 ppm/°C

Polymerisationsschrumpfung: ca. 1%
Wasseraufnahme: 0,5 - 0,1 Gew.-%
Löslichkeit: 0,1 ± 0,02 Gew.-%
Charge Nr. 50103

3. Technische Durchführung

3.1. Verfahren

Zuerst wurden 12 Kaninchen an beiden Ohren operiert und nach 4 bzw. 6 Monaten getötet. Die Bullae tympanicae wurden entfernt und fixiert. Präparation, Einbettung und Schneiden erfolgten erst ein Jahr später. Da die histologischen Ergebnisse, wahrscheinlich wegen der langen Lagerzeit, nicht ganz befriedigend ausfielen, wurden noch einmal 3 Tiere operiert und nach 3 Monaten getötet. Die entnommenen Bullae wurden - diesmal ohne Verzögerung - wie bei den früheren Tieren aufgearbeitet.

3.2. Narkosetechnik

Die Narkose wurde durch Einspritzen von 4%-iger Nembutal-Lösung (in 0,9% NaCl) in die Ohrlöffelvene eingeleitet. Jedem Kaninchen wurde als Basis ca. 1,5 mg/kg Körpergewicht vorgespritzt und dann eine individuelle Menge bis zur ausreichend tiefen Anästhesie über eine Butterfly Kanüle verabreicht. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Äther verwendet. Zusätzlich wurde eine Lokalanästhesie mit 2%-igem

Xylocain gesetzt.

3.3. Operationstechnik

Das Kaninchen wurde in Seitenlage gelagert, das Operationsfeld rasiert und desinfiziert. Ein 2,5 cm langer Hautschnitt wurde bogenförmig von sub- nach retroauriculär gelegt. Die Weichteile wurden bis zum Ohrmuschelknorpel abpräpariert und der Knorpel 5 mm lateral vom Knorpel-Knochen-Übergang des Gehörgangs quer durchgeschnitten. Es wurde ein tympanomeataler Lappen gebildet und die laterale Kuppelraumwand entnommen, so daß die Paukenhöhle gut einzusehen war.
Nach der Implantation des Kunststoffs wurde der tympanomeatale Lappen zurückgelegt. Auf eine Gehörgangstamponade wurde verzichtet , der Gehörgang wurde mit Salbe ausgefüllt. Der Knorpel wurde mit Vicryl-Naht (2,0) und die Haut mit einem der üblichen Nahtmaterialien genäht.

3.4. Implantationsstellen des Composites

a) 12 Tiere der 1. Serie

Zwischen Steigbügel und Amboß nach Durchtrennen des Gelenks: bei 12 Ohren

Amboß beschichtet: bei 5 Ohren

Hammer nach Abkratzen der Schleimhaut beschichtet: bei 4 Ohren

Processus lenticularis des Amboß aufgebaut: bei 1 Ohr

Steigbügel aufgebaut: bei 1 Ohr

b) 3 Tiere der 2. Serie

1. Tier: in beiden Ohren langer Amboßschenkel zwischen Steigbügelköpfchen und Amboßrest ersetzt

2. Tier: im rechten Ohr Composite zwischen Hammergriff und Steigbügelköpfchen (nach Entfernung des Ambosses); im linken Ohr Composite am Trommelfell parallel zum Hammergriff

3. Tier: im rechten Ohr Amboß-Steigbügel-Gelenk beschichtet; im linken Ohr Steigbügeloberbau beschichtet

3.5. Histologische Technik

3.5.1. Präparatentnahme und Fixierung

Die Tiere wurden schnell getötet und der Kopf rasch abgesetzt. Der Kopf wurde auf Eis gelegt und die beiden Bullae wurden herauspräpariert und gefenstert. Die Präparate wurden sofort in Karnowsky-Lösung (pH 7,4) gebracht und 2 Tage lang bei 4° C fixiert. Anschließend wurden die Stücke in 0,1 m Cacodylat-Puffer (pH 7,4) im Kühlschrank aufbewahrt. Bei der 1. Serie dauerte die Aufbewahrungszeit ein Jahr, bei der 2. Serie 6 Tage. Danach wurden die Präparate makroskopisch auf ihre Verwendbarkeit geprüft, die Composite-Implantate mit anhaftendem Gewebe wurden entnommen und 2 Stunden nachfixiert in Osmiuntetroxid, 1%-ig, gelöst in 0,1 m Cacodylat-Puffer. Nach 3-maligem Waschen wurden die Stückchen noch einmal 6 Tage in Puffer (pH 7,4) bei 4°C stehen gelassen.

3.5.2. Einbettung

Die Präparate wurden in der aufsteigenden Alkoholreihe (50%, 70%, 90%, 96%, 100% Alkohol, jeweils 30 min) entwässert). Dazwischen wurden sie mit in 70%-igem Alkohol gesättigtem

Uranylacetat kontrastiert. Nach 3-maliger Behandlung mit 100%-igem Alkohol wurde als Zwischenphase Propylenoxid (2x30 min) und Propylenoxid-Araldit-Mischung, 1:1, (1x12 Std) eingeschoben. Die Präparate wurden daraufhin in reines Araldit gebracht (2x1 Std.) und dann in Araldit-gefüllte Formen übertragen. Nach 1-stündigem Stehen wurde das Araldit bei 60° C (12 Std.) und bei 90°C (12 Std.) polymerisiert.

3.5.3. Schneiden

Die Blöcke wurden mit dem Reichert Om U3 semidünn und mit dem Reichert Ultracut ultradünn geschnitten.

3.5.4. Färbe- und Kontrastierverfahren

Die Semidünnschnitte wurden je zur Hälfte mit 1%-iger Toluidinblau-Lösung und mit der modifizierten Polychromfärbung nach Griffin und Fahrenbach (Blaue Lösung: Methylenblau und Azur II; rote Lösung: basisches Fuchsin) gefärbt.
Die Ultradünnschnitte wurden nach der Tropfenmethode in einer Petrischale mit Bleicitrat-Lösung nach Reynold in Gegenwart von NaOH-Plätzchen als Kohlendioxid-Fänger kontrastiert.

3.5.5. Lösungen

Fixiergemisch nach KARNOVSKY (1965)

0,2 m Cacodylat-Puffer, pH 7,4:	50 ml
10%-iges Paraformaldehyd:	20 ml
25%-iges Glutaraldehyd:	10 ml
Aqua dest.:	20 ml
	100 ml

0,2 Cacodylat-Puffer:

21,4 g Cacodylsäure ad 500 ml Aqua dest.

Araldit von CIBA

Araldit:	10 ml
Härter (964B):	10 ml
Beschleuniger (964C):	0,4 ml
Weichmacher (Dibutylphthalat)	1,0 ml

Toluidinblau (1%)

Aqua dest.:	50 ml
Natrium-Borat:	0,5 g
Toluidinblau:	0,5 g

Polychromfärbung nach GRIFFIN und FAHRENBACH (modifiziert)

Blaue Lösung:	Methylenblau:	0,13 g
	Azur II:	0,02 g
	Glycerin:	10 ml
	Methynol:	10 ml
	Aqua dest.:	80 ml
	1 %-Lösung NaOH	

Rote Lösung: 0,2 %-iges basisches Fuchsin (Stammlösung)

zur Färbung 1 Teil Stammlösung und

4 Teile Aqua dest.

Bleicitrat nach REYNOLD (1963)

Aqua dest.:	3 ml
Bleicitrat (PbN_2):	1,33 g
Natriumcitrat ($Na_3(C_6H_6O_7)x\ H_2O$):	1,76 g

3.5.6. Mikroskope

Photomikroskop III von ZEISS

Elektronenmikroskop PHILIPS EM 301

III. ERGEBNISSE:

1. Makroskopische Beurteilung der Composite-Knochen-Verbindung

Direkt nach der Entnahme der 23 ausgewerteten Mittelohren aus der ersten Serie stellte sich heraus, daß sechs Ohren vereitert waren. Diese wurden sofort verworfen. Bei den siebzehn gesunden Ohren hatte sich in allen acht Fällen, in denen die Gehörknöchelchen mit Composite beschichtet worden waren, die Beschichtung vom Knochen gelöst. Von den neun Präparaten, bei denen die Gehörknöchelchenkette mit Composite fixiert oder aufgebaut worden war, waren nur vier Amboß-Steigbügel-Verbindungen stabil geblieben.

Bei zwei Tieren der zweiten Serie blieben die Composite-Implantate zwischen den Gehörknöchelchen intakt. Ob die Beschichtungen des dritten Tieres stabil blieben, kann nicht beantwortet werden, weil das Tier frühzeitig verendete und seine Bullae nicht untersucht wurden. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Tabelle zwei.

2. Histologie

Im folgenden werden die vier besten Präparate beschrieben. Sie stammen von 4 unterschiedlichen Kaninchen, von denen zwei nach vier Monaten (aus der ersten Serie) und zwei nach drei Monaten (aus der zweiten Serie) getötet wurden.

2.1. Präparat 1: Amboß-Steigbügel-Gelenk mit Composite fixiert (vier Monate)

Das Composite -Implantat ist von einer dicken Kapsel aus Binde-

gewebe und darüberliegendem Epithel umgeben.
Abb. 1 a zeigt einen Teil der über dem Kunststoff neu gebildeten Kapsel. Das Epithel ist unterschiedlich dick, die Zellen sind kubisch und enthalten Vesikel. Eine Basalmembran ist bei stärkerer Vergrößerung zu erkennen. Das darunterliegende Bindegewebe ist gegenüber dem der normalen Mittelohrschleimhaut verbreitert. Die Fibroblasten, welche dem Epithel näher liegen, sind dick und polygonal. Am Rand des Composite-Bezirks liegen zu diesem parallel gerichtete, langgestreckte Fibroblasten. Dazwischen erstrecken sich Bündel von Kollagenfasern, die in derselben Richtung verlaufen. An der Grenze zum Composite liegen unterschiedlich große Zellen, die mehr oder weniger nekrotisch sind.

Das Composite stellt sich als Ansammlung von runden, unterschiedlich stark kontrastierten Partikeln dar, die durch eine amorphe Substanz verbunden sind (Abb. 1b). Die Composite-Haufen werden von einer Substanz umgeben und zum Teil durchdrungen, die Vakuolen und Reste von untergegangenen Zellen, wie z.B. Mitochondrien enthält.

2.2. Präparat 2: Amboß-Steigbügel-Gelenk mit Composite fixiert (vier Monate)

In der Schleimhaut, die dem Composite anhaftet, liegen Kunststoff-Fragmente.
Abb. 2a zeigt in großer Menge phagozytierte Composite-Stücke, die durch eine Struktur, ähnlich einer zytoplasmatischen Membran, vom übrigen Zytoplasma getrennt sind, sowie verstreut intrazellulär liegende, einzelne oder zu kleinen Gruppen zusammen-

gefaßte Composite-Partikel.
Die Zelle weist Zeichen der Nekrose auf und ist von zahlreichen schlanken Zellausläufern anderer Zellen zwiebelschalenförmig umgeben.
Abb. 2b zeigt Zellen, die Composite in kleineren Mengen phagozytiert haben. Sie enthalten wenig granuliertes endoplasmatisches Retikulum und Mitochondrien. Die Composite-Haufen liegen ohne umschließende Membran im Zytoplasma.

2.3. Präparat 3: Langer Amboßfortsatz durch Composite ersetzt (drei Monate)

Abb. 3a-c zeigen lichtmikroskopisch die Kapsel, die sich um das Composite-Implantat gebildet hat. Der Kunststoff wurde zum größten Teil abgelöst. An der Innenseite der Kapsel sind noch Reste davon und Umrisse der Splitter aus anorganischem Füllstoff zu erkennen. Die Kapsel ist unterschiedlich stark, zellarm und teilweise von Epithel überzogen. Sie ist vom Composite deutlich abgegrenzt.
An zwei Stellen wird das Implantat nicht von der zellarmen Kapsel, sondern von zellreichem, gefäßführendem Bindegewebe bedeckt (Abb. 3b,c). Um die Gefäße liegen zahlreiche polygonal geformte Fibroblasten und Makrophagen. Oberhalb des größten Gefäßes erkennt man eine Ansammlung von punktförmigen Partikeln. Es handelt sich hierbei um phagozytiertes Composite (Abb. 3c).
Am Rand des Gewebes haben langgestreckte Fibroblasten Kollagenfasern gebildet. An der Grenze zum Kunststoff liegt eine stark angefärbte Substanz, in der Zellen zu erkennen sind. Einige Zellen sind in das Composite eingewachsen.

Die nächsten Abbildungen (3d-f) sind elektronenmikroskopische Aufnahmen.

Abb. 3d zeigt Makrophagen, die direkt am Composite liegen. Sie besitzen zahlreiche Zellausläufer an der vom Kunststoff abgewandten Seite. Im Zytoplasma befindet sich eine große Zahl von Mitochondrien und Lysosomen. Die Zellen haben beträchtliche Mengen von Composite phagozytiert, das in mehreren Haufen im Plasma verstreut liegen. In der Umgebung sind noch weitere Zellen (Makrophagen, Fibroblasten) mit phagozytiertem Fremdmaterial.

Abb. 3e zeigt ein Stück Composite in der Nähe eines Blutgefäßes. Der Kunststoff ist fast überall glatt berandet. Gegen das perivaskuläre Bindegewebe ist er durch eine elektronenoptisch dichtere, amorphe Substanz abgegrenzt. Das Bindegewebe enthält wenig Zellen. In ihnen ist kein Composite zu sehen. Auffallend sind Knäuel von Fasern, besonders in der Nähe des Kunststoffes.

Abb. 3f zeigt eine mehrkernige Riesenzelle direkt am Composite. Sie enthält phagozytiertes Material. Ihre Zellmembran ist intakt. Über dem Composite ist ein Ausschnitt einer Zelle, erkenntlich an den Mitochondrien, zu sehen. Ob dieser ein Teil der Riesenzelle ist, oder ob er zu einer anderen Zelle gehört, kann nicht entschieden werden.

2.4. Präparat 4: Composite zwischen Hammergriff und Steigbügelköpfchen (drei Monate)

Abb. 4a und 4b zeigen einen Teil des Hammergriffs mit darüberliegendem Bindegewebe, welches das Composite-Implantat teilweise

umschließt. Das Bindegewebe ist am Rand des Kunststoffs mit mehreren Blutgefäßen durchsetzt, die mit Erythrozyten gefüllt sind. An der belüfteten Seite ist das Composite-Stück von einer neugebildeten bindegewebigen Kapsel mit Epithelüberzug bedeckt. Zwischen Knochen und Blutgefäßen liegt ein gut abgegrenzter Bezirk nekrotischen Gewebes, in dem Vakuolen, jedoch außer Leukozyten keine Zellen mehr zu erkennen sind. Im übrigen Bindegewebe sind keine leukozytären Infiltrationen zu finden.
Das Knochengewebe ist normal strukturiert.
Die Abbildungen 4c bis 4h sind elektronenmikroskopische Aufnahmen.
Abb. 4c-e lassen die Reaktionen des angrenzenden Bindegewebes auf das Composite erkennen. Zellen sind in den Kunststoff eingedrungen. Mehrere Makrophagen haben Composite-Partikel aufgenommen. Die Vergrößerung (Abb. 4d) zeigt, daß der Fremdstoff in Ansammlungen von wenigen Partikeln in der Zelle liegt, wobei eine noch von einer intrazytoplasmatischen Membran umgeben wird. Eine andere Zelle, die in eine Lücke des Kunststoffs vorgedrungen ist, ist bereits schwer geschädigt, wie die Vergrößerung (Abb. 4e) zeigt. Das Zytoplasma ist vakuolig verändert, die Mitochondrien sind vergrößert, der Kern ist noch intakt, aber pyknotisch mit randständigem Chromatin. Es kann sich hierbei um den Teil einer Fremdkörperriesenzelle handeln. Im benachbarten Gewebe liegen Composite-Ansammlungen vorwiegend extrazellulär.
Abb. 4f zeigt einen Ausschnitt aus der neugebildeten Kapsel über dem Kunststoff. Ein- bis zweischichtiges Plattenepithel bildet die äußere Begrenzung. Unter der Basalmembran liegen voluminöse

Fibroblasten mit kleinen Haufen phagozytierter Composite-Partikel. Die dritte Schicht besteht aus mehreren Reihen langgestreckter, schmaler Fibroblasten, die kein Composite enthalten. Zwischen ihnen liegen parallel gerichtete Kollagenfasern. Eine inhomogene Substanz bildet die Grenze zum Kunststoff.
Abb. 4g zeigt eine mehrkernige Riesenzelle, die dem Composite direkt anliegt. Sie ist durch ihre Zellmembran deutlich vom Kunststoff getrennt. Auffallend sind viele Mitochondrien und wenig granuliertes endoplasmatisches Retikulum.
Abb. 4h zeigt Plattenepithel, darunter die deutlich erkennbare Basalmembran. Subepithelial liegt neben anderen, z.T. nekrotischen Bindegewebszellen eine Plasmazelle.

2.5. Abbildungen

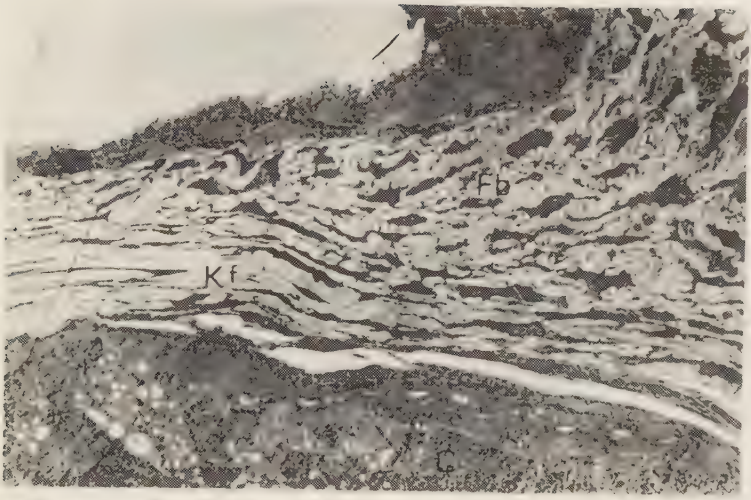


Abb. 1a: EM, Vergr. 1500x

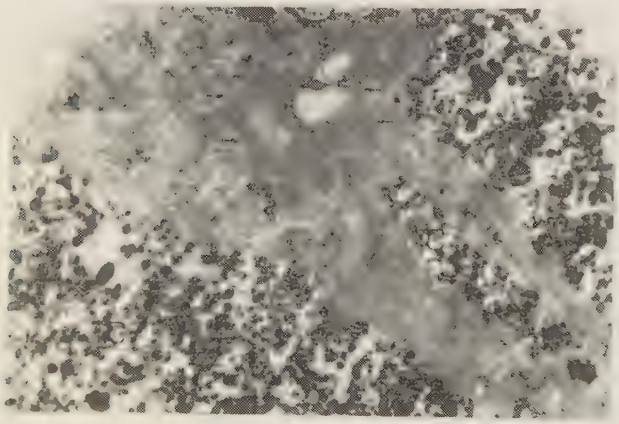


Abb. 1b: EM, Vergr. 44000x

Abb. 1a,b: Kaninchen, 4 Monate
E: Epithel; Fb: Fibroblastenschicht;
Kf: Kollagenfasern; C: Composite;
Pfeile: Reste untergegangener Zellen

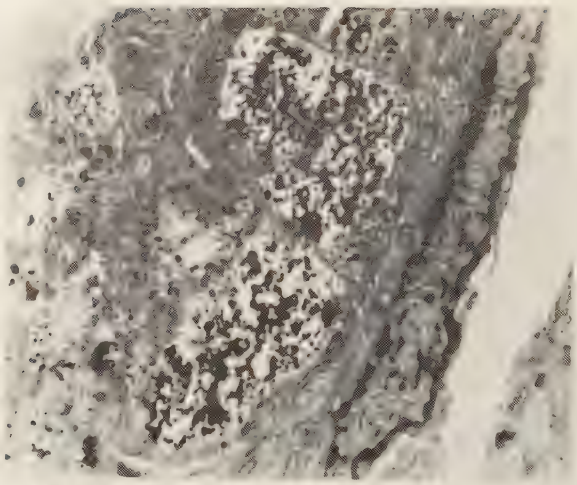


Abb. 2a: EM, Vergr. 19600x

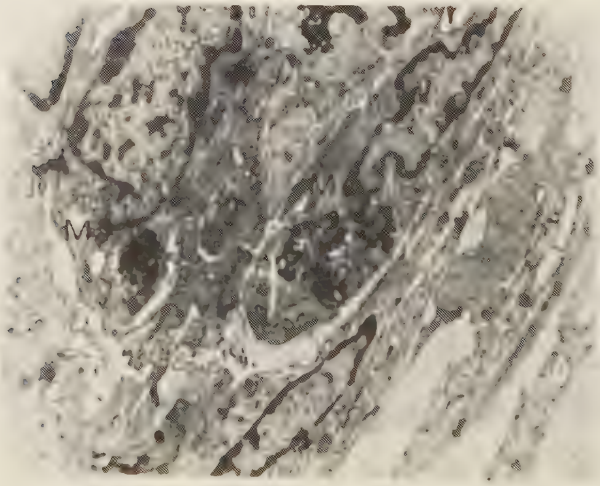


Abb. 2b: EM, Vergr. 19600x

Abb. 2a,b: Kaninchen, 4 Monate
C: Composite; Bz: Bindegewebszelle;
Ma: Makrophage

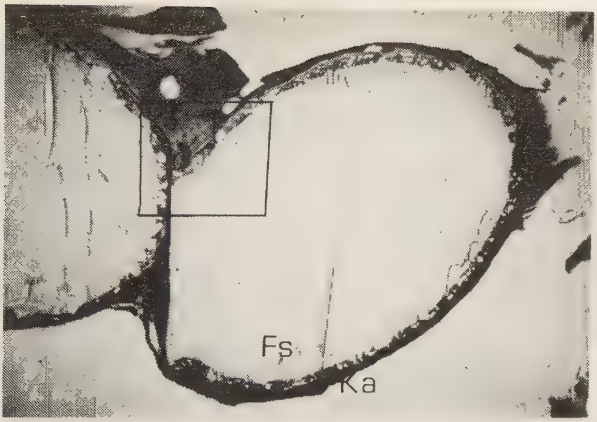


Abb. 3a: LM, Vergr. 79x

Abb. 3b: Ausschnitt aus Abb. 3a (Quadrat)
LM, Vergr. 500x

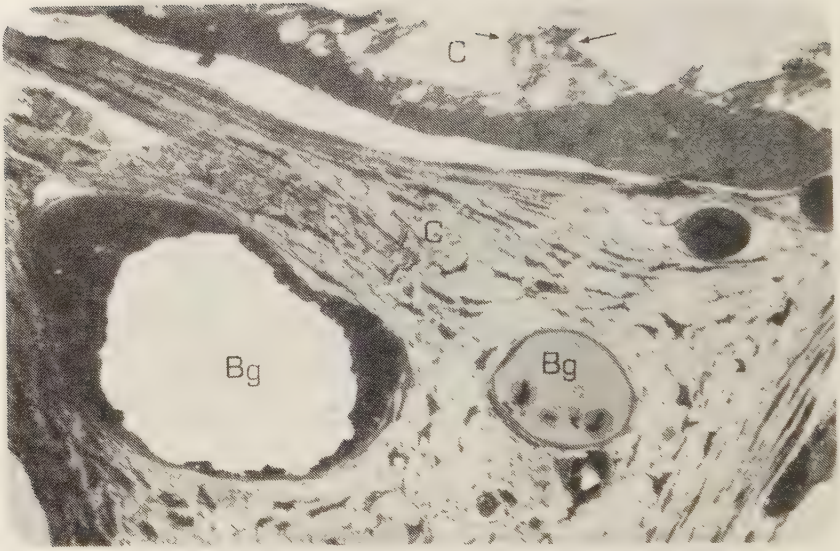


Abb. 3c: Ausschnitt aus Abb. 3a
LM, Vergr. 500x

Abb. 3a-c: Kaninchen, 3 Monate
C: Composite; Fs: Füllstoff-Splitter;
Ka: Kapsel; Bg: Blutgefäß;
Pfeile: ins Composite eingewanderte Zellen

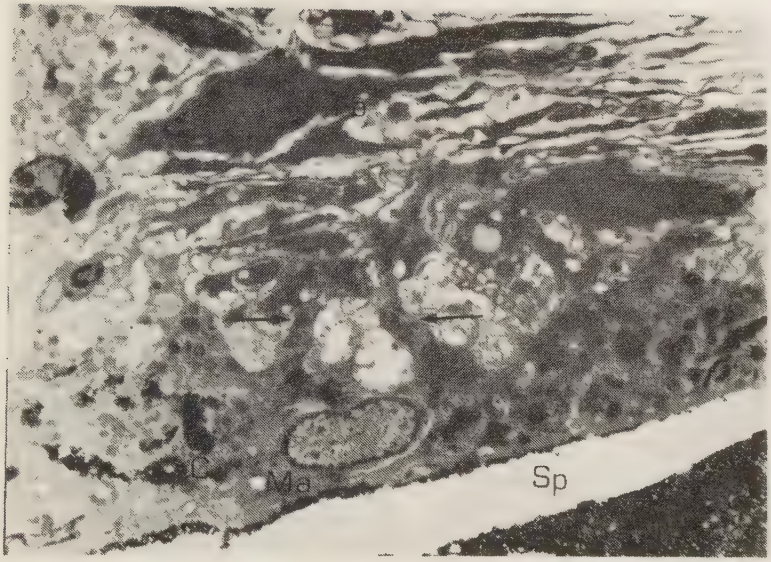


Abb. 3d: Kaninchen, 3 Monate
EM, Vergr. 500[illegible] x
C: Composite; Fb: Fibroblast;
Ma: Makrophage mit Zellausläufern (Pfeile7 und
phagozytiertem Composite

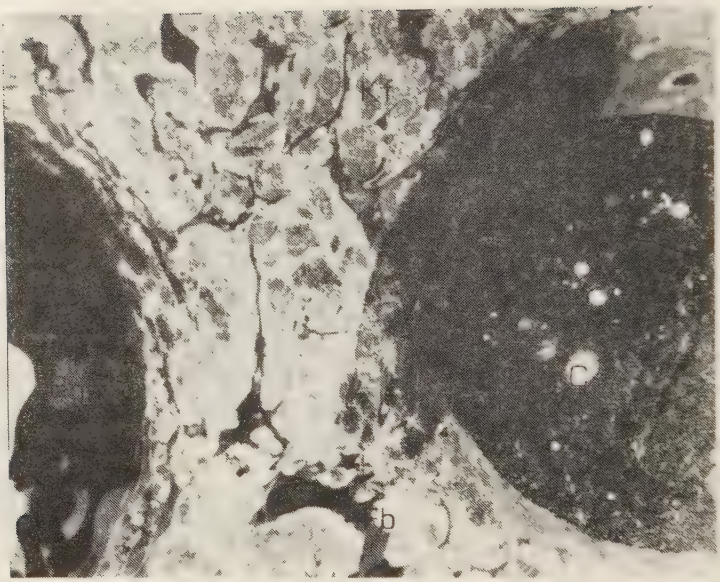


Abb. 3e: Kaninchen, 3 Monate
EM, Vergr. 5000x
C: Composite; Bg: Blutgefäß;
Fb: Fibroblast; Kf: Kollagenfasern

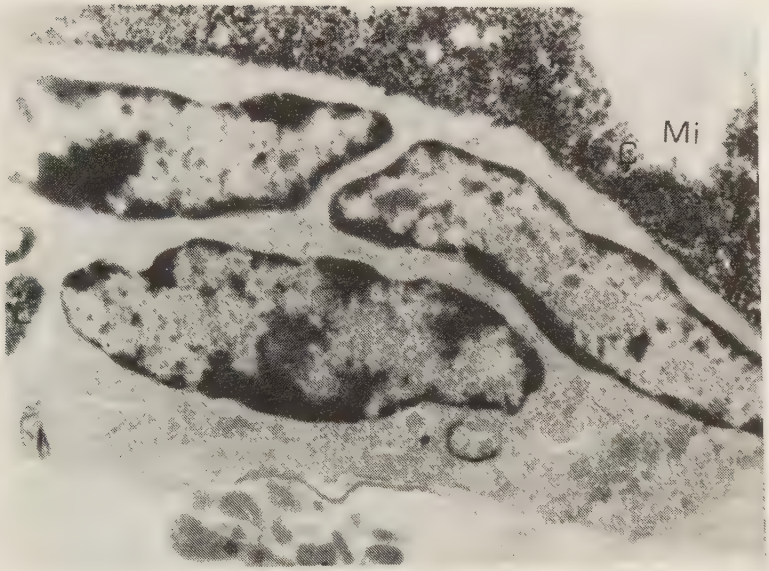


Abb. 3f: Kaninchen, 3 Monate
EM, Vergr. 18200x
Fremdkörperriesenzelle am Composite
C: Composite; Mi: Mitochondrien

Abb. 4a: Kaninchen, 3 Monate
LM, Vergr. 200x
C: Composite; Bi: Bindegewebe
Bg: Blutgefäß; Kn: Knochen;
N: Nekrose; Ka: Kapsel

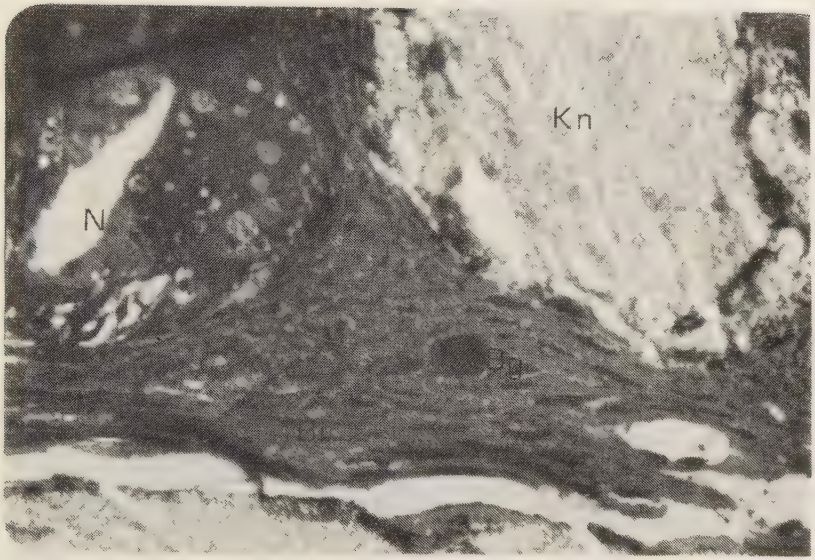


Abb. 4b: Ausschnitt aus Abb. 4a
L1, Vergr. 500x
C: Composite; Bi: Bindegewebe;
Bg: Blutgefäß; Kn: Knochen;
N: Nekrose; Ka: Kapsel

Abb. 4c: EM, Vergr. 3600x

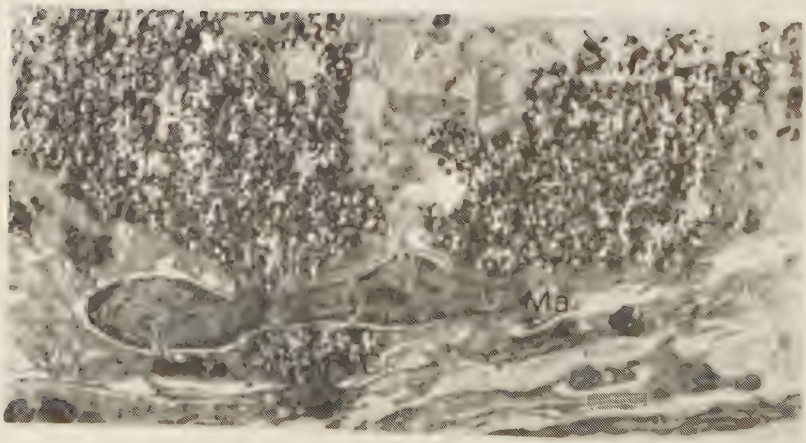


Abb. 4d: Ausschnitt aus Abb. 4c; Vergr. 11500x

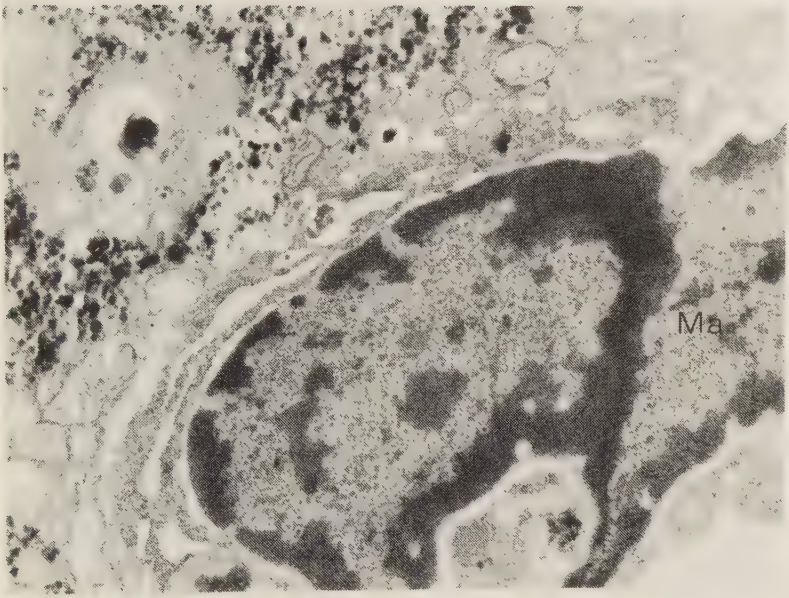


Abb. 4e: Ausschnitt aus Abb. 4c; Vergr. 26000x

Abb. 4c-e: Kaninchen, 3 Monate
C: Composite; Bg: Blutgefäß;
Ma: Makrophage; Fb: Fibroblast

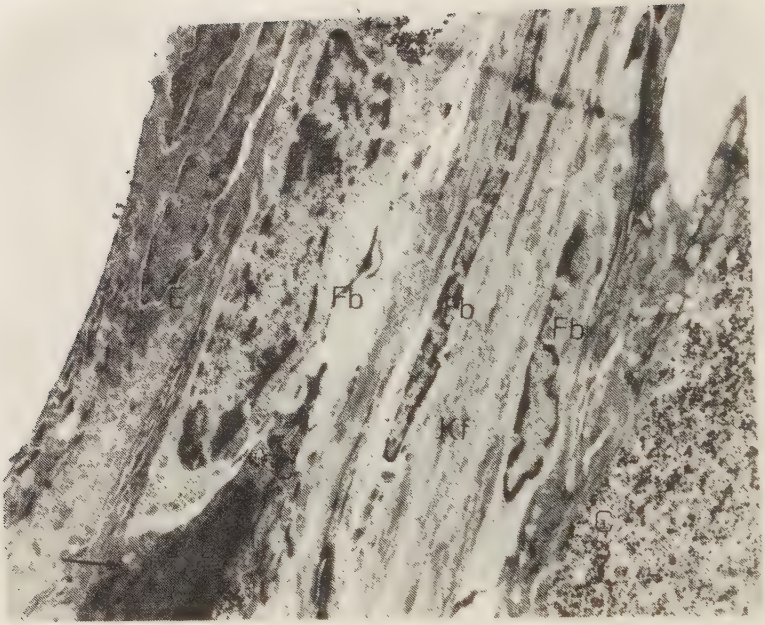


Abb. 4f: EM, Vergr. 11800x
C: Composite; Fb: Fibroblast;
Kf: Kollagenfasern; E: Epithelzelle;
Pfeil: nekrotischer Fibroblast

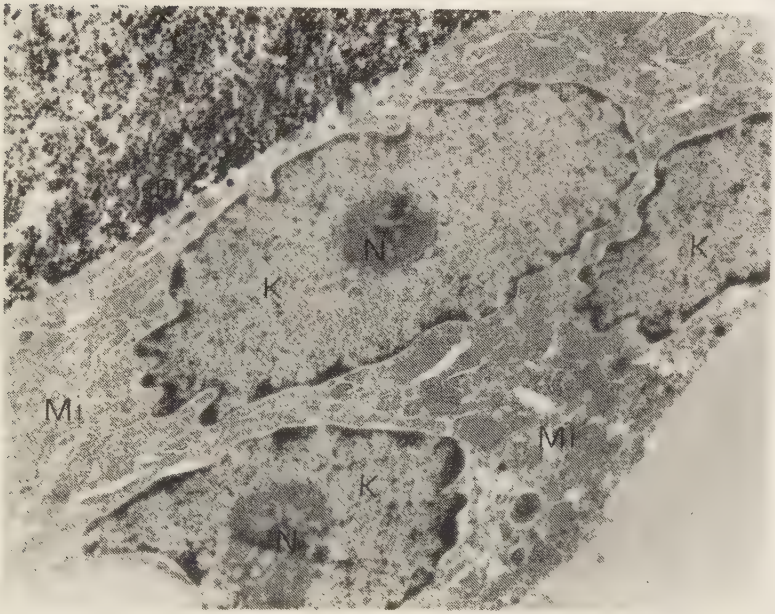


Abb. 4g: E1, Vergr. 26000x
Mehrkernige Riesenzelle am Composite
C: Composite; K: Zellkern;
N: Nukleolus; Mi: Mitochondrien

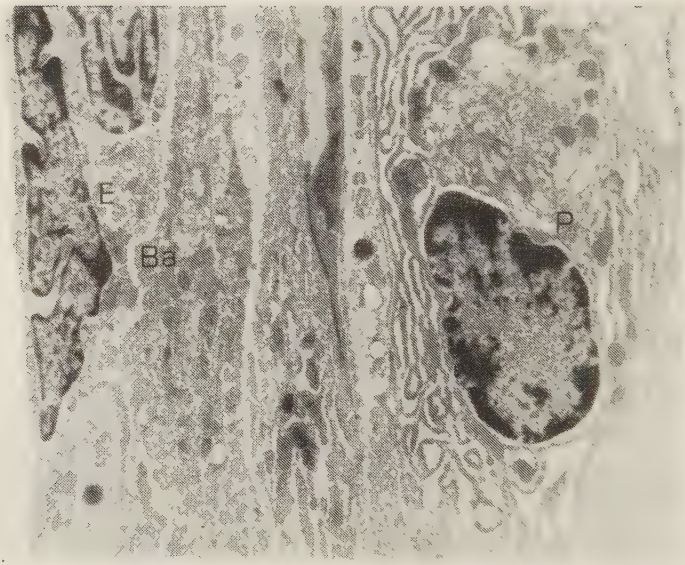


Abb. 4a: EM, Vergr. 7200x
E: Epithelzelle; Ba: Basalmembran;
P: Plasmazelle

IV. DISKUSSION

1. Reparationsprozesse in der Mittelohrschleimhaut

Um die Reaktionen der Mittelohrschleimhaut auf den Fremdstoff Composite besser verstehen zu können, sei die Wundheilung hier kurz besprochen.

Wenn ein Substanzverlust eintritt, der nicht nur das Epithel betrifft, sondern auch das dazugehörige Bindegewebe oder Organstroma, kann keine Restitutio ad integrum mehr zustandekommen. Zuerst wandern Granulozyten und Makrophagen in den geschädigten Bezirk ein. Nachdem keine Noxe mehr auf das Gewebe einwirkt, werden nekrotische Zellen und Zelltrümmer von Makrophagen abgeräumt. Gleichzeitig proliferieren Fibroblasten und Gefäßendothelien und bilden ein Granulationsgewebe. Die Fibroblasten produzieren Kollagenfasern. Im Lauf von Wochen ziehen sie sich zurück und wandeln sich in ruhende Fibrozyten um. Ebenso verschwinden die Kapillaren. Zurück bleibt ein faserreiches, zellarmes Narbengewebe, das den Defekt ausfüllt. Riesenzellen entstehen aus Makrophagen. Sie bilden sich als Reaktion auf unverdauliche Organismen (z.B. Tuberkelbakterien) oder Fremdkörper. Bei ihrer Entstehung scheinen auch immunologische Mechanismen eine Rolle zu spielen (ROBBINS und COTRAN, 1979). Ähnlich wie bei der normalen Wundheilung findet sich in unseren Präparaten als Reaktion auf den implantierten Kunststoff eine ausgeprägte Phagozytosetätigkeit von Makrophagen und Fibroblasten. Granulozyten sind nach drei Monaten in der Umgebung der Implantate kaum zu sehen: ein Zeichen dafür, daß kein akuter Entzündungsprozess mehr vorliegt. Mit den Makrophagen treten

Fibroblasten in unterschiedlichem Funktionszustand auf. Am Rand des Kunststoffs bilden sie Kollagenfasern und sehen wie Fibrozyten aus, in weiterer Entfernung sind sie weniger differenziert. Zahlreiche Kapillaren sind zu erkennen. Die Implantate werden von Bindegewebe überwachsen. Darüber wächst ein- bis zweischichtiges Plattenepithel.

Die phagozytierenden Zellen dringen in die Hohlräume des Kunststoffes vor. Dort gehen sie häufig zugrunde, wie aus Zellresten, z.B. Mitochondrien und Membranen im Composite zu schließen ist. Makrophagen nehmen beträchtliche Mengen von Composite auf und transportieren es ins umliegende Gewebe. Da das Composite für die Makrophagen nicht zu verdauen ist, wäre ein vermehrtes Auftreten von Fremdkörperriesenzellen und die Bildung von Fremdkörpergranulomen zu erwarten. Dies ist jedoch nicht der Fall. Riesenzellen treten zwar auf, aber nur in kleiner Zahl. Lymphozyten und Plasmazellen kommen auch vor, sind aber den Makrophagen zahlenmäßig weit unterlegen. Sie sind möglicherweise Zeichen einer immunologischen Reaktion.
Im Unterschied zur normalen Wundheilung im Mittelohr des Kaninchens, die auf einen Zeitraum von drei bis vier Wochen begrenzt ist (JAHNKE, persönliche Mitteilung), laufen hier die unterschiedlichen Reparationsstadien, vor allem das Abräumen des Kunststoffs, noch nach drei bis vier Monaten ab, so daß es sich um einen eindeutig pathologischen Prozess handelt. In jedem histologisch untersuchten Fall unterhält der Kunststoff eine chronische Unverträglichkeitsreaktion und kann somit nicht als biokompatibel angesehen werden.

2. Diskussion der Literatur und Vergleich mit den eigenen Ergebnissen

2.1. Literatur über Kunststoff im Mittelohr

Die in den letzten Jahren hauptsächlich verwendeten Kunststoffe in der Mittelohrchirurgie sind Proplast und Plastipore. Über Proplast liegen viele histologische Studien vor (siehe Einleitung). Aus diesen wird ersichtlich, daß Proplast ein Material von geringer Biokompatibilität ist, das eine verstärkte Bildung kollagener Fasern in und um das Implantat auslöst, welche einerseits erwünscht ist, um eine Befestigung des Kunststoffes im Gewebe zu erreichen. Die hohe Porosität und der große Porendurchmesser erlauben die nahezu vollständige Durchdringung des Materials mit faserbildenden und Knochengrundsubstanz bildenden Zellen. Andererseits sind Abbauvorgänge durch Makrophagen und Riesenzellen vorhanden, womit sich die klinisch häufig beobachtete unzureichende Biokompatibilität erklären läßt.

Die Gewebereaktionen auf Plastipore sind prinzipiell die gleichen wie bei Proplast (siehe KERR, 1981; BELAL/ODNERT, 1980; GALIC/JAHNKE, 1981). Ein bedeutender Unterschied besteht in der wesentlich geringeren Porengröße von Plastipore. Eindringende Zellen finden in den engen Poren wenig Platz, ihre Versorgung wird mit zunehmender Eindringtiefe kritisch, so daß sie den Kunststoff nur begrenzt ausfüllen können. Auch eine direkte toxische Schädigung der Zellen durch den Kunststoff ist möglich.

Offensichtlich bewirkt die mehrhundertfach vergrößerte Oberfläche der porösen gegenüber den soliden Kunststoffen, daß vermehrt Monomere oder andere kleine Bestandteile durch die Extrazellulärflüssigkeit und phagozytierende Zellen herausgelöst werden.

Nach HOMSY (1970) ist die Menge freiwerdender chemisch reaktiver Produkte mit dem Grad der Schädigung des umliegenden Gewebes und damit auch der Fremdkörperreaktion korreliert.
Besonders ungünstig scheint sich dieser Umstand bei lokalen Infektionen auszuwirken, die klinisch mit großer Regelmäßigkeit zu Abwehrreaktionen und zur Abstoßung der Prothesen durch das Trommelfell führen. Die von verschiedenen Autoren empfohlene Interposition von Tragusknorpel zwischen Trommelfell und Prothese soll die Tendenz zur Abstoßung verringern.
Ein Vergleich von Proplast- und Plastipore-Prothesen ist schwierig, weil wesentlich mehr Prothesen aus Plastipore als aus Proplast in der Mittelohrchirurgie verwendet wurden. Es wurde auch über Abstoßungen von Proplast-Prothesen berichtet, die sich aber erst 1 bis 2 Jahre nach der Implantation ereignet hatten (SHEA, 1977). Auf jeden Fall ist die Abstoßungsrate bei beiden Materialien im Gegensatz zu Knorpelimplantaten groß (STRAUSS, 1979).

2.2. Literatur über Composites

Composites wurden bisher ausschließlich in der Zahnmedizin verwendet. Deshalb beschäftigen sich die meisten Arbeiten mit ihrer Toxizität für das Pulpagewebe (siehe STANLEY et al., 1972, 1975, 1979; ERIKSEN et al., 1974, 1979; MYERS et al., 1976). Aus diesen Studien geht hervor, daß Composite oder Composite-Bestandteile für die Zahnpulpa äußerst toxisch sind, weshalb diese durch ein Überkappungsmaterial vom Composite geschützt wird. Über die Verträglichkeit der Materialien für andere Gewebe lassen sich daraus aber keine Schlüsse ziehen, weil die Pulpa auf Grund ihrer anato-

mischen Besonderheit (fehlender Kollateralkreislauf) sehr empfindlich ist (SCHMALZ, persönliche Mitteilung).
Von größerer Bedeutung im Hinblick auf unsere Untersuchungen sind Arbeiten über Composite-Implantationen in Muskel- und Subkutangewebe. Nach WELKERT (1977, 1980) werden Composites von einer dünnen Bindegewebskapsel umgeben. Die anfänglichen Infiltrationen von Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen verschwanden nach einigen Wochen. WEIGELT-SCHMALZ beobachtete auch Leukozyteninfiltrationen, aber keine Einkapselung der Implantate.
Interessant ist die Beobachtung von LAMPERT (1980), daß unter dem Einfluß von Estic microfil in Zellkulturen mehrkernige Riesenzellen auftraten. Die Autoren schreiben dies einer Schädigung des Erbgutes der Zellen zu. Nach unserer Meinung dürfte es sich hierbei um eine Fremdkörperreaktion, analog zur Bildung von Fremdkörperriesenzellen handeln.

2.3. Vergleiche mit unseren Ergebnissen

Das hier getestete Composite nimmt eine Mittelstellung ein zwischen den soliden Kunststoffen, wie z.B. Teflon, und den porösen Kunststoffen Proplast und Plastipore. Seine Oberfläche ist einerseits nicht so glatt wie die der konventionellen Kunststoffe. Sie weist Lücken und kleine unregelmäßig angeordnete Poren auf, in die die Zellen von Fall zu Fall eindringen können. Sie ist andererseits nicht so löchrig wie die von Proplast und Plastipore. Die Poren des Composites reichen nicht tief genug und besitzen auch keine ausreichende Weite, um das Einwachsen

von Gewebe zu ermöglichen. Dies zeigen unsere Präparate deutlich.

Die Reaktionen der Mittelohrschleimhaut auf Proplast und Plastipore und auf Composite sind einander sehr ähnlich. Außer der Narbenbildung in und um die Implantate ist beiden Formen eine starke Resorptionstätigkeit von Makrophagen und Riesenzellen gemeinsam, die in den überblickten Zeiträumen nicht zur Ruhe kommt. Für dieses Phänomen bieten sich zwei Erklärungsmöglichkeiten an:

1. Das Composite wird durch die Extrazellulärflüssigkeit teilweise zersetzt. Dabei entstehen Spaltprodukte, die von den Makrophagen aufgenommen werden.
2. Durch chemotaktisch wirkende Substanzen im Composite werden Makrophagen angezogen. Diese degradieren den Kunststoff mit Hilfe ihrer Enzyme und phagozytieren die entstehenden Spaltprodukte.

Ob das resorbierte Material im Bindegewebe liegenbleibt oder über Lymphgefäße in andere Gebiete abtransportiert wird, wurde noch nicht untersucht.

Der wichtigste Unterschied zwischen den porösen Kunststoffen und dem Composite besteht in dessen weitgehender Homogenität, die das Einwachsen von Bindegewebe und die Verankerung im umliegenden Gewebe nicht erlaubt. Das Composite wird nur durch die Klebekraft seiner organischen Komponente in seiner Position gehalten. Über die Haftfähigkeit der Composite-Implantate sind im Hinblick auf die zahlreichen Fälle, in denen das Composite vom Gehörknöchelchen abgegangen ist, Zweifel angezeigt.

Während das Anfang der 1970er Jahre verwendete Histoacryl als Klebstoff auf Kunststoffbasis häufig wegen unzureichender Biokompatibilität im Mittelohr zu Unverträglichkeitserscheinungen führte, hat sich in letzter Zeit der Fibrinkleber bei der Überbrückung von Defekten in der Gehörknöchelchenkette bewährt. Angesichts bewährter Stoffe ist der Nutzen von Composites als Klebstoffe oder als Gehörknöchelchenersatz fraglich. Die hier durchgeführten Versuche lassen uns von einem Einsatz der Composites im Mittelohr abraten. Auch wenn sich in diesen Versuchen herausgestellt hat, daß Composites im Mittelohr entbehrlich sind, so kann doch auf ihren Modellcharakter für Reaktionen des Mittelohres auf organische Kunststoffe hingewiesen werden. Es ist bisher noch kein Kunststoff gefunden worden, der sich im Mittelpunkt prinzipiell anders verhält. Dies gilt besonders für poröse Kunststoffe, die den lokalten Abwehrmechanismen eine große Oberfläche bieten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Das Composite Extilux diente erstmals als Modell eines in das Mittelohr implantierten Kunststoffes. 15 Kaninchen wurden operiert. Sechs der 27 operierten Ohren waren bei der Entnahme vereitert. Bei den gesunden Ohren war der Kunststoff in den meisten Fällen von den Gehörknöchelchen abgefallen. Die Reaktionen der Mittelohrschleimhaut von Kaninchen wurden licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Die Ergebnisse waren 3,4 und 6 Monate nach der Implantation im wesentlichen dieselben und können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Der Kunststoff wird nicht abgestoßen.
2. Eine destruierende Wirkung des Kunststoffes auf Schleimhaut, Bindegewebe oder Knochen kann nicht nachgewiesen werden.
3. Als Reaktion auf den Kunststoff tritt eine Fibroblastenproliferation auf, die zur Einkapselung der Implantate führt.
4. Composite-Stücke werden von phagozytierenden Zellen (Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) aus dem Verband gelöst und abtransportiert.
5. Zellen dringen in die Hohlräume des Kunststoffs vor und gehen dort meist zugrunde.

Die Reaktionen der Mittelohrschleimhaut auf Composite entsprechen im wesentlichen den Reaktionen auf poröse Kunststoffe wie Proplast und Plastipore. Das geprüfte Material, das sich in der Zahnheilkunde unter anderen Voraussetzungen bewährt hat, ist für die Mittelohrchirurgie nicht zu empfehlen.

Substanzklassen	Funktion	Beispiele
Monomer von hohem Molekulargewicht	Polymerisierbares Harz	BIS-GMA
Monomer von niedrigem Molekulargewicht	Verringerung der Viskosität	Triäthylenglykoldimethacrylat
Anorganischer Füllstoff	Stabilisierung des Composites	Lithium-Aluminium-Silikat, Quarz-Glas u.a.
Silan	Verbindung zwischen organischem Harz und anorganischem Füllstoff	3-Methacryloxypropyltrimethoxy-Silan
Polymerisationsinhibitor	Erhöhung der Lagerstabilität	Hydrochinonmonomethyläther
Catalysator	Initiierung der Polymerisation	Benzoylperoxid
Co-Katalysator	Polymerisationsbeschleunigung	N,N-Dihydroxyäthylparatoluidin
UV-Aktivator	Photoinitiation	Benzoylmethyläther
UV-Absorber	Verbesserung der Farbstabilität	2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon

Es sind nur die gebräuchlichsten Substanzen angeführt. Nicht in jedem Composite sind alle Substanzklassen enthalten.

Tabelle 2: Übersicht der Implantationsmethoden und der postoperativen Ergebnisse

1. Serie

Kaninchen Nr.	getötet nach	Operation linkes Ohr	Ergebnis	Operation rechtes Ohr	Ergebnis
1	6 Monate	Amboß beschichtet	Ohr vereitert	Amboß-Stapes-Gelenk beschichtet	Beschichtung fehlt, Trommelfell perforiert
2	6 Monate	Hammer beschichtet	Ohr vereitert	Hammer beschichtet	Ohr vereitert
3	6 Monate	Amboß beschichtet	Ohr vereitert	Amboß-Stapes-Gelenk fixiert	Ohr vereitert
4	6 Monate	Amboß beschichtet	Beschichtung abgegangen	Amboß-Stapes-Gelenk fixiert	Verbindung gelöst
5	6 Monate	nicht operiert (vereitert)	---	Amboß-Stapes-Gelenk fixiert	Verbindung gelöst
6	6 Monate	Hammer beschichtet	Beschichtung abgegangen	Amboß-Stapes-Gelenk fixiert	Beschichtung abgegangen
7	4 Monate	Stapes-Amboß-Gelenk fixiert	Verbindung gelöst	Stapes-Amboß-Gelenk beschichtet	Beschichtung abgegangen
8	4 Monate	Amboß-Stapes-Gelenk fixiert	Verbindung erhalten	Amboß-Stapes-Gelenk beschichtet	Beschichtung abgegangen

Kaninchen Nr.	getötet nach	Operation linkes Ohr	Ergebnis	Operation rechtes Ohr	Ergebnis
9	4 Monate	Amboß–Stapes–Gelenk fixiert	Verbindung erhalten	Amboß beschichtet	Beschichtung abgegangen
10	4 Monate	Stapes mit Comp. aufgebaut	Comp. nicht mehr vorhanden	Amboß beschichtet	Beschichtung abgegangen
11	4 Monate	Hammer beschichtet	Beschichtung abgegangen	Amboß–Stapes–Gelenk fixiert	Verbindung erhalten
12	4 Monate	Amboß–Stapes–Gelenk fixiert	Verbindung erhalten	Amboß–Stapes–Gelenk fixiert	Verbindung gelöst
2. Serie					
1	3 Monate	Ersatz des langen Amboßschenkels	Verbindung erhalten	Ersatz des langen Amboßschenkels	Verbindung erhalten
2	3 Monate	Verbindung zwischen Hammergriff und Stapesköpfchen	Verbindung erhalten	Composite am Trommelfell fixiert	Implantat angewachsen
3	3 Monate verendet	Amboß–Stapes–Gelenk beschichtet	---	Stapesoberbau beschichtet	---

VI. LITERATUR:

AREM, A.J., MADDEN, J.W.: Soft tissue response to blood-impregnated Proplast
Plast. recon . Surg. 58, S. 580-586, 1976

AREM, A.J., RAMUSSEN, D., MADDEN, J.W.: Soft tissue response to Proplast: quantitation and scar ingrowth.
Plast. recon. Surg. 61, S. 214-219, 1978

AUSTIN, D.F.: The off-centered TORP
Am. J. Otolaryngol. 1, S. 19-21, 1979

BAYER, O.: Zur Entwicklung und Problematik des organischen Makromoleküls.
Angew. Chemie 71, S. 145-152, 1959

BELAL, A.,Jr., ODNERT, S.: TORPs and PORPs: what happens in the middle ear. A preliminary report.
Am. J. Otolaryngol. 2, S. 10-14, 1980

BLANK, LW., CAFFESSE, R.G., CHARBENEAU, G.T.: The gingivar response to well-finished resin restoration.
J. Prosthet. Dent. 42, S. 626-632, 1979

BOWEN, R.L.: Compatibility of various materials with oral tissues. I: The components in composite restoration
J: Dent. Res. 58, S. 1493-1503, 1979

BRACKMAN, D.E., SHEEHY, J.L.: Tympanoplasty:TORPs and PORPs
Laryngoscope 89, ". 108-114, 1979

BROWN, B.C., NEEL, H.B., KERN, E.B.: Implants of Supramid, Proplast, Plastipore and Silastic
Arch. Otolaryngol. 105, S. 605-609, 1979

CHRISTEN, H.R.: Grundlagen der organischen Chemie.
Verlag Sauerländer, Aarau; Diesterweg-Salle,
Frankfurt a./M., 3. Aufl. 1975, s.

CHAUSSE, J.: Eighteen-year-report on stapedectomy. I.
Problems of stapedial fixation.
Clin. Otolaryngol. 5, S. 49-59, 1980

CHUEDEN, H.G.: Über den Wiederaufbau der Gehörknöchelchen-
kette mit Hilfe einer Kunststoffprothese (SHEA-TORP)
HNO 26, ". 57-59, 1978

COTTA, H., SCHULITZ, K.-P.: Der Totale Hüftgelenkersatz
Georg-Thieme-Verlag, 2. Auflage, 1973

DAVIS, P.K.B., JONES, S.M.: The complications of silastic
implants: experience with 137 cases
Br. J. Plast. Surg. 24, S. 405-411, 1979

EMMET, J.R., SHEA, J.J.: Surgical treatment of tympanosclerosis
Laryngoscope 88, S. 1642-1648, 1978

ERIKSEN, N.M.: Pulpal response of monkeys to a composite resin
cement.
J. Dent. Res. 53, S. 565-570, 1974

ERIKSEN, H.M., LEIDAL, T.I.: Monkey pulpal response to compo-
site resin restoration in cavities treated with
various cleansing agents.
Scand. J. Dent. Res. 87, S. 309-317, 1979

EPSTEIN, L.J.: Clinical experiences with Proplast as an Implant
Plast. recon. Surg. 63, S. 219-223, 1979

FISCH, U.: Zur Rekonstruktion der Gehörknöchelchenkette
HNO 26, S. 53-56, 1978

GALIC, M., JAHNKE, K.: Über die Reaktion der menschlichen Mittelohrschleimhaut nach Implantation von Kunststoffen.
Eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung.
Laryngol.Rhinol.Otol. 61, S. 29-34, 1982

GILLANDERS, D.A., CAMBON, K.G., DOYLE, P.J.: TORPs and PORPs and homocrafts in tympanoplasty.
J. Otolaryngol. 9, S. 169-176, 1980

GRZIWOK, R.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Anwendung des Gewebeklebers Histoacryl bei tympanoplastischen Eingriffen.
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1978

GROSS, B.D., TOPAZIAN, R.G.: Mucosal grafting over Proplast augmented ridges: a pilot study.
J. Oral. Surg. 36, S. 948-949, 1979

GSCHWEND, N., DEBRUNNER, H.U.: Total hip prosthesis.
Hans Huber Publishers.
1. Aufl., Bern, Stuttgart, Vienna, 1976

HABIB, M.A., RANNIE, J.: Experimental study of Proplast for meatal reconstruction.
J. Laryngol. Otol. 91, S. 517-525, 1977

HANDROCK, M. MULCH, G., HANDROCK, C.: The applicability of porous polyethylene for tympanoplasty: an animal experimental study.
Arch. Otorhinolaryngol. 224, S. 193-206, 1979

HARNER, S.G., FACER, G.W.J., McDONALD, T.J.: Experience with a polyethylene total ossicular replacement prosthesis.
Arch. Otolaryngol. 105, S. 137-139, 1979

HAYDEN, G.D., : Results with a polyethylene T-strut in the restoration of hearing.
Laryngoscope 71, S. 504–511, 1961

HICKS, G.W., WRIGHT, J.W.Jr., WRIGHT, J.W.: Use of Plastipore for ossicular chain reconstruction: an evaluation.
Laryngoscope 88, 1024–1037, 1978

HOMSEY, C.A.: Biocompatibility in selection of materials for implant.
J. Biomed. Mater. Res. 4, S. 341–356, 1970

HOMSEY, C.A.: Use of Plastipore for ossicular chain reconstruction (Letter)
Laryngoscope 88, S. 1703, 1978

HOMSEY, C.A., CAIN, T.E., KESSLER, F.B., ANDERSSON, M.S., KING, J.W.: Porous implant systems for prosthesis stabilisation.
Clin. Orthoped. and Rel. Res. 89, S. 220–235, 1972

HOMSEY, C.A., KENT, J.N., HINDS, E.C.: Materials for oral implantation - biological and functional criteria.
J. Am. Dent. Assoc. 86, S. 817–832, 1973

HOUSE, H.: Unfavourable results of stapes mobilization surgery
Arch. Otolaryngol. 71, S. 196–202, 1960

JANEKE, J.B., KOMORN, R.M., COHEN, A.M.: Proplast in cavity obliteration and soft tissue augmentation.
Arch. Otolaryngol. 100, S. 24–27, 1974

JANEKE, J.B., SHEA, J.J.: Self-stabilizing total ossicular replacement prosthesis in tympanoplasty.
Laryngoscope 85, S. 1550–1556, 1975

KARNOVSKY, M.J.: A formaldehyde-glutaraldehyde fixative of high osmolavity for use in electron microscopy.
J. Cell. Biol. 27, S. 137 A, 1965

KENT, J.N., HOMSY, C.A., HINDS, E.C.: Proplast in dental facial reconstruction.
Oral Surg., oral Med., oral Path. 39, S. 347-355, 1975

KERR, A.G.: Histological findings in Proplast and Plastipore middle ear prosthesis.
Clin. Otolaryngol. 5, S. 77-78, 1980

KERR, A.G.: Proplast and Plastipore.
Clin. Otolaryngol. 6, S. 187-191, 1981

KINNEY, S.E.: Middle ear reconstruction using cartilage and TORP
Laryngoscope 89, S. 2004-2007, 1979

KOSOY, J., HOMSY, C.A., GREENBERG, S.D., PREWITT, J.M.: Proplast tracheal prosthesis: a preliminary report
Annals Otol. Rhinol. Laryngol. 86, S. 392-395, 1977

KRUMPHOLZ, K., JAKSE, R.: Kunststoffe und Metalle im Mittelohr
Wien. Med. Wochenschr. 129, S. 562-565, 1979

KUIJPERS, W., GROTE, J.J.: The use of Proplast in experimental middle ear surgery.
Clin. Otolaryngol. 2, S. 5-15, 1977

LAMPERT, F., HEIDEMANN, D.: Compositefüllungsmaterialien in der Zellkultur.
Dtsch., zahnärztl. Z. 35, S. 483-485, 1980

LARATO, D.C.: Influence of composite resin restoration on the gingiva.
J. Prosth. Dent. 28, S. 401-404, 1972

LUTZ, F., LÜSCHER, B., OCHSENBEIN, H., MÜHLMANN, H.R.:
Adhäsive Zahnheilkunde. Adhäsion, Schmelzversiegelung, adhäsive Restoration, Composites.
Abteilung für Kariologie und Paradontologie, Zahnärztliches Institut, Universität Zürich, Plattenstraße 11, Ch-8028 Zürich, Printed in Switzerland, 1976,
S. 18 f, S. 39 f, S. 67-71, S. 193-199, S. 240 f

MISCHKE, R.E., HYAMS, M.D., SHEA, J.J., GROSS, C.W.: The use of Proplast in the middle ear and oval window.
Arch. Otolaryngol. 103, S. 489-492, 1977

MULLISON, E.G.: Silicones in head and neck surgery.
Arch. Otolaryngol. 84, S. 113-117, 1966

MYERS, L.L., STANLEY, H.R., HEYDE, H.B., CHAMBERLAIN, J.E.:
Primate pulpal response to ultraviolet light polymerited direct bonding material systems.
J. Dent. Res. 55, S. 1118-1124, 1976

PARKES, M.L., KAMER F.M., MERRIN, M.L.: Proplast chin augmentation
Laryngoscope, 86, S. 1829-1835, 1976

PARRISH, F.F.: The use of polyethylene mesh (Marlex) as an adjunct in reconstructive surgery on the xtremities.
Clin. Orthop. 137, S. 276-286, 1978

RAU, G.M.: Die adhäsive Restauration mit dem Nuva-System
Inaugural-Dissertation
Klinik für Zahn-Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Tübingen, 1975

RIETHE, P., ROTGANS, J., SCHMALZ, G.: Tierexperimentelle Prüfungen mit einem neuen Füllungsmaterial (Isocap)
Dtsch. zahnärztl. Z. 33, S. 609-615, 1978

ROBBINS, S.L, COTRAN, R.S.: Pathologic basis of disease.
W.B. Saunders Company, Philadelphia, London,
Toronto, 2. Edit., 1979, S. 55-106

ROGGATZ, J.: Veränderungen im Weichteillager nach Implantation von Methylmethacrylat - Experimentelle Untersuchungen mit abhärtendem und festem Palacos.
aus Cotta, Schulitz, S. 193-198

SAECHTLING, H. ZEBROWSKI, W.: Kunststoff-Taschenbuch
Carl-Hanser-Verlag
20. Auflage, München, 1977

SAYEGH, F.S., REED, A.G.:Tissue reaction to a new restorative material.
J. Prosth. Dent. 22, S. 468-478, 1969

SCHMALZ, G.: Über die Empfindlichkeit verschiedener in-vitro-Testsysteme bei der biologischen Materialprüfung.
Dtsch. zahnärztl. Z. 32, S. 878-879, 1977

SCHMALZ, G.: Der Einfluß von Methyl-Methacrylat-Monomer und Dimethylparatoluidin auf das in-vitro-Wachstum von Streptococcus mutatus.
Berichtsheft der Jahrestagung des Eugen-Fröhlich-Fonds, 1977

SCHMALZ, G.: Der Einfluß von Methyl-Methacrylat-Monomer auf den Stoffwechsel von L-Zellen.
Dtsch. zahnärztl. Z. 34, S. 193-195, 1979

SCHULITZ, K.P.: Periartikuläre Gewebereaktionen am Weichteillager aus Cotta, Schulitz,S. 209-214

SEMLITSCH, M.: Oberflächenuntersuchungen an Metallen und Kunststoffen für künstliche Hüftgelenke mit dem Rasterelektronenmikroskop aus Cotta, Schulitz, S. 33-41

SEMLITSCH, M: Technical progress in artificial hip joints aus Gschwend, Debrunner, S. 256-268

SHEA, J.J.: Plastipore total ossicular replacement prosthesis Laryngoscope 86, S. 239-240, 1976

SHEA, J.J.: Über die Verwendung von Proplast- und Plastipore-Implantaten bei der Tympanoplastik. HNO 25, S.96-98,1977

SHEA, J.J., EMMET, J.R.: Biocompatible ossicular implants. Arch. Otolaryngol. 104, S. 191-196, 1978

SHEA, J.J., EMMET, J.R.: Biocompatible ossicular implants. in otology. Otol. Rhinol. Laryngol. 39, S. 9-15, 1976

SHEA, J.J., HOMSY, C.A.: Use of Proplast in otologic surgery. Laryngoscope 84, S. 1832-1845, 1974

SHEA, M.C.Jr.: The use of Silastic in tympanoplasty surgery. Clin. Otolaryngol. 6, S. 125-126, 1981

SHEEHY, J.L.: Plastic sheeting in tympanoplasty Laryngoscope 83, S. 1144-1159, 1973

SHEEHY, J.L.: TORPs and PORPs in tympanoplasty. Clin. Otolaryngol. 3, S. 451-454, 1979

SIEDENTOP, K.H., BROWN, R.C.: Type III polyethylene columella tympanoplasty. Arch. Otolaryngol. 83, S. 560-565, 1966

SLUKA, H., LEHMANN, R., BÜTTNER, W., BENNING, P.: Über die Verwendung von Composite-Füllungsmaterial in der Endodontie (Tierexperimentelle licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen)
Dtsch. zahnärztl. Z. 34, S. 470–472, 1979

SMAHEL, J.: Foreign materials in the capsules around breast prosthesis and the reaction on it.
Br. J. Plast.Surg. 32, S. 35–42, 1979

SMYTH, G.D.L., HASSARD, T.H., KERR, A.G., HOULIHAN, F.P.: Ossicular replacement prosthesis.
Arch. Otolaryngol. 104, S. 345–351, 1978

SORENSEN, W.R.: J. Chem. Education 42, S. 8, 1965

STANLEY, H.R., BOWEN, R.L., FOLIO, J.:Compatibility of various materials with oral tissues. II.:Pulp responses to composite ingredients.
J. Dent. Res. 58, S. 1507–1517, 1979

STANLEY, H.R., GOING, R.E., CHAMNOEY, H.H.: Human pulp response to acid pretreatment of dentin and to composite restoration.
J. Am. Dent. Assoc. 91, S. 817–825, 1975

STANLEY, H.R., MYERS, L., HEYDE, H., CHAMBERLAIN, J.: Primate response to an ultraviolett light cured restorative material.
J. Oral Path. 1, S. 108–114, 1972

STAUDINGER, H.: Die hochmolekularen organischen Verbindungen. Springer-Verlag, Berlin 1960, S. [illegible], S. [illegible], S. [illegible]

[illegible], P.: Vergleich von Knie-Luxationen und Luxationsfrakturen bei der Kniegelenksplastik.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 332, S. 15–22, 1973

[illegible], E.: Die Problematik der Kniegelenksluxation aus Sicht, Stuttgart, S. 171–182

[illegible], E.E.: Bilateral shearing in tympanoplasty.
Laryngoscope 83, S. 497–499, 1973

[illegible]-[illegible], T.: Die akute operative Therapie von Kniegelenks- und Komplex-Luxationen im intramuskulären Kniegelenks-Implantatbereich.
Inaugural-Dissertation
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der Universität Tübingen, 1985.

[illegible], S. [illegible], S., [illegible], S.: Einsatzmöglichkeiten zur Implantation von Komplex-Füllungsmaterial und Füllungsmaterial.
Dtsch. zahnärztl. Z. 32, S. 533–536, 1977

[illegible], S., [illegible], S., [illegible], S.: Ein- und Mehrschichtungen auf Komplexe und mikroorganismale restaurative Kunststoffe (Ionit) in biologischen Systemen.
Unfall- und Kieferchir. 55, S. 555–567, 1985.

[illegible], H.: Die Bedeutung der mikrobiellen Implantate auf Metallimplantat-Interaktionen.
aus Unfall, Stuttgart, S. 152–175

[illegible], S.: [illegible], M.: Die Bedeutung der periartikulären Weichteile auf Verschleißmechanismen von Endoprothesenmaterialien.
aus Unfall, Stuttgart, S. 154–215

WILLERT, H.G., SEMLITSCH, M.: Tissue reaction to plastic and metallic wear products of joint endoprostheses aus Gschwend, Debrunner, S. 205-239

WULLSTEIN, H.L.: Operationen zur Verbesserung des Gehörs. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1968, S. 197 f.

ZIEGLER, K.: Die Polymerisation mit Metallalkylen, 1. bis 3. Gruppe. Angew. Chemie, 71, S. 623, 1959

ZÖLLNER, F.: Principles of plastic surgery of sound conducting apparatus. J. Laryngol. Otol. 69, S. 637-652, 1955

Lebenslauf

Ich, Karlheinz Siegloch, wurde am 10. März 1953 als Sohn von Adolf Siegloch, Architekt, und Marianne Siegloch in Stuttgart geboren. Ich besuchte die Grundschule und das Johannes-Kepler-Gymnasium in Stuttgart-Bad Cannstatt.

Nach dem Abitur im Jahre 1972 studierte ich zwei Semester Philosophie und Germanistik an der Universität Tübingen. Von 1973 bis 1977 studierte ich in Tübingen Chemie (1976 Vordiplom).

1977 erhielt ich einen Medizinstudienplatz an der Universität Regensburg. Nach zwei Semstern wechselte ich an die Universität Ulm, wo ich 1979 die ärztliche Vorprüfung absolvierte. Seit dem Wintersemester 1979 studierte ich wieder an der Universität Tübingen.

Das Staatsexamen legte ich am 19.10.83 in Tübingen ab.